



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA  
MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA**

**EVANDRO RUSSO**

**Desempenho Diagnóstico do Teste de Schiller no Programa de Prevenção e  
Detecção Precoce do Câncer de Colo Uterino  
em São José-SC**

Florianópolis

2008

EVANDRO RUSSO

**Desempenho Diagnóstico do Teste de Schiller no Programa de Prevenção e  
Detecção Precoce do Câncer de Colo Uterino  
em São José – SC**

Dissertação apresentada para obtenção do Título de  
Mestre, do Programa de Pós Graduação em Saúde  
Pública, Mestrado em Saúde Pública, Universidade  
Federal de Santa Catarina.

Orientador: Professor Drº Emil Kupek

Área de Concentração: Epidemiologia

Linha de Pesquisa: Epidemiologia das doenças não-  
transmissíveis

Florianópolis

2008

Dedico esse trabalho às minhas avós Maria e “Fiíca” e ao meu avô Menelau que se foram antes de compartilharem comigo a alegria de me tornar médico e agora mestre.

## **Agradecimentos**

Agradeço a minha família e a todos os amigos e colegas que direta ou indiretamente me apoiaram e ajudaram na realização dessa dissertação para obtenção do título de mestre;

Ao meu orientador Professor Dr. Emil Kupek, que desde o início acreditou em mim e no tema proposto para a realização desse estudo, por me dar a oportunidade de retornar à academia dezesseis anos depois da minha graduação em medicina, e também por ter me orientado de maneira competente durante todo o processo;

Em especial, agradeço pela força, compreensão, carinho, amizade dos meus amigos professor Dr. Vilmar de Souza, Maria Nancy Gonçalo, Jorge Brasil “Kiko”, Maria Bernadete Gomes “Berna”, meus amigos e colegas de trabalho, Lia Márcia Bruno, Paulo Roberto Barbato, Joyce Menezes Brasil, Glauce T. Koerich, Patrícia Nascimento e Simone Maximiano Alves, pois sem eles teria sido impossível a conclusão desse mestrado;

Meus agradecimentos também ao professor Dr. Pedro Bertolino, pelas valiosas sugestões; à psicóloga Lara Beatriz Fuck e ao colega de profissão Dr. Luiz Fernando Sommacal, que me acompanhou até a coordenação do mestrado em Ciências Médicas da UFSC, em 2002, ano em que comecei minha trajetória até a obtenção do título de mestre;

Serei eternamente grato à enfermeira Vanessa Locatelli pela ajuda na fase inicial do anteprojeto e pela mediação com o meu orientador.

**“...Se uma lesão é descoberta em tempo, uma vida é salva,  
senão, uma vida pode estar em perigo”  
(Reis e Silva, 2000, p. 40).**

RUSSO, Evandro. **Desempenho Diagnóstico do Teste de Schiller no Programa de Prevenção e Detecção Precoce do Câncer de Colo Uterino em São José –SC**. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública – Área de Concentração em Epidemiologia) – Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Universidade Federal de Santa Catarina, 2008.

### **Resumo**

**Objetivos:** Estudar a validade diagnóstica (sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo) do teste de Schiller durante a coleta da colpocitologia oncótica em relação ao anátomo-patológico (padrão ouro) no serviço de referência municipal em colposcopia e patologias do trato genital inferior de São José –SC, no período de 2002 a 2004.

**Metodologia:** Trata-se de um estudo de validação diagnóstica da colpocitologia oncótica (CO) e do teste de Schiller (TS), quando empregados separadamente e em paralelo, com relação ao exame anátomo-patológico (AP) do colo uterino, considerado o padrão ouro de comparação. O estudo teve delineamento transversal, analítico com dados secundários, cuja amostra foi composta por 536 prontuários de mulheres examinadas nesse serviço de referência. Foi utilizada estatística descritiva pelo teste do qui-quadrado de Pearson, considerando-se os intervalos de confiança de 95% e o valor “ $p$ ” < 0,05.

**Resultados:** Ao se considerar a CO como positiva, apenas as alterações de alto grau e negativa as demais alterações (critério restrito), a sensibilidade foi muito baixa (16,0%) e a especificidade perfeita (100,0%), com a geração de uma enorme taxa de falsos negativos (84,1%) e ausência de falsos positivos (0,0%). Mas, ao serem considerados os resultados positivos da CO como sendo todas as alterações (critério amplo), excluindo-se o câncer invasivo, verificou-se que a sensibilidade aumentou para 71,3%, cuja consequência foi a diminuição da taxa de falsos negativos para 28,7%. A especificidade decresceu para 84,6%, assim, houve um aumento da taxa de falsos positivos para 15,4%. O teste de Schiller apresentou-se como muito sensível (87,2%) e pouco específico (13,3%), com baixa taxa de falsos negativos (12,8%) e elevada taxa de falsos positivos (86,7%). Ao se associar a CO (de acordo com o critério amplo) com o teste de Schiller, a sensibilidade aumentou de 71,3% para 96,8%, o que proporcionou uma queda da taxa de falsos negativos, a qual decresceu de 28,7%

para apenas 3,2%. Entretanto, a especificidade também decresceu acentuadamente, de 84,6% para 8,1%, houve, assim, um aumento significativo de 76,4% da taxa de falsos positivos.

**Conclusões:** A aplicação do TS, mediante a coleta da CO para rastreamento das lesões precursoras do câncer do colo uterino, nessa população clínica estudada, apresentou-se como um método com validade limitada. A aplicação de forma paralela de ambos os testes apresentou-se como muito sensível, propiciando uma diminuição acentuada dos falsos negativos. Entretanto, houve perda acentuada da especificidade e assim um excesso de falsos positivos. Talvez, essa associação (CO e TS) possa ser útil como método de rastreamento da população geral e de baixo risco, mas necessita-se de mais estudos para melhor avaliar sua validade.

**Palavras-chave:** validade de testes, colpocitologia oncótica, teste de Schiller, lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (LIEAG), câncer do colo uterino.

RUSSO, Evandro. **Diagnostic Performance of the Schiller Test in the Prevention and Precocious Detection of Cervical Cancer in São José -SC-Brazil.** Dissertation (Master's Program in Public Health – Epidemiology) – Post-graduation Program in Public Health, Federal University of Santa Catarina, 2008.

### **Abstract**

**Objective:** The present study aims at investigating the diagnostic validity of Schiller test (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value) compared with the histology reference standard test. It was carried out during the collection of the Oncotic Cytology (CO) at the municipal reference health program in Colposcopy and Lower Genital System's Pathologies of the municipality of São José-SC, Brazil, from 2002 to 2004.

**Method:** To achieve the objective above, the two screening tests afore mentioned were compared separately or in parallel and checked out against the histology test of uterine cervix considered to be the golden comparative standard parameter. This cross-sectional and analytical study utilized secondary data composed of 538 medical protocols of the participants in the reference service program.

**Results:** The study showed that upon considering as positive only the high level alterations and as negative the others (restricted criterion), the sensitivity rate was very low (16.0%), where as the specificity was perfect (100.0%), thus generating an enormous amount of false negatives (84.1%) and the absence of false positives (0.0%). However, by considering the positive results of CO as including all alterations (wider criterion), but invasive cancer, it was verified that the sensitivity rate increased 71.3% leading to a decrease in the rate of false negatives of 28.7%. The specificity decreased 84.6%, producing an increase in the rate of false positives of 5.4%. The Schiller test showed to be highly sensitive (87.2%) and little specific (13.3%), with low rate of false negatives (12.8%) and high rate of false positives (86.7%). Associating the CO (according to the wider criterion) with the Schiller Test, the sensitivity ranged from 71.3% to 96.8%, yielding a decrease in the rate of false negatives which ranged from 28.7% to just 3.2%. However, the specificity rate decreased substantially ranging from 84.6% to 8.1%, leading to a significant increase of 76.4% in the rate of false positives.

**Conclusion:** The combination of TS and CO to screen precursor lesions of cervical cancer in the population under investigation proved to be a method of limited validity. The combination



of both tests proved to be highly sensitive, leading to a decrease in the rate of false negatives. However, there was a considerable decrease in the specificity rate thus producing an excess of false positives. It may be the case that this association (CO and TS) may be useful as a screening method in the general population at low risk, an assumption in need of further research in order to be verified.

**Key Words:** tests validity, oncotoc colpocytology, Schiller test, high squamous intra-epithelial lesion (HSIL), cervical cancer.

## SUMÁRIO

<b>GLOSSÁRIO E ABREVIACÕES .....</b>	<b>12</b>
<b>LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS .....</b>	<b>14</b>
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
1.1 JUSTIFICATIVA DO TRABALHO .....	18
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>19</b>
2.1 HISTÓRIA NATURAL DO CÂNCER CERVICAL .....	19
2.2 HISTOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA .....	19
2.3 O PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV) .....	21
2.3.1 Epidemiologia e Transmissão .....	24
2.3.2 Manifestações Clínicas .....	25
2.4 HPV E CO-FATORES .....	26
2.4.1 Tabagismo .....	28
2.4.2 Anticoncepcional hormonal .....	29
2.4.3 Atividade sexual .....	30
2.4.4 Multiparidade .....	31
2.4.5 Condições sócio-econômicas .....	31
2.4.6 Imunossupressão .....	32
2.5 DIAGNÓSTICO DO CÂNCER CERVICAL: IMPORTÂNCIA E LIMITAÇÕES .....	35
2.5.1 Colpocitologia oncótica (Papanicolaou) .....	35
2.5.2 O Teste de Schiller ou Inspeção Visual com Lugol (IVL) .....	39
2.5.3 Colposcopia .....	42
2.5.4 Anátomo-patológico (padrão ouro) .....	44
2.5.5 Inspeção visual do colo uterino .....	46
2.5.5.1 Inspeção visual a “olho nu” (IVON) .....	47
2.5.5.2 Inspeção visual com ácido acético (IVA) .....	47
2.5.6 Citologia cervical em meio líquido .....	49
2.5.7 Testes biomoleculares .....	51
2.5.7.1 Captura Híbrida (DNA-HPV) .....	51
2.5.7.2 Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) .....	55
2.5.7.3 Teste de Hibridização in situ (ISH) .....	56
2.5.7.4 Hibridização (Southern, Dot e Fish) .....	56
2.6 PREVALÊNCIAS DAS LESÕES INTRA-EPITELIAIS NOS EXAMES DE RASTREAMENTO .....	57
2.7 VACINAS ANTI-HPV .....	59
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>61</b>
3.1 GERAL .....	61
3.2 ESPECÍFICOS .....	61
<b>4 METODOLOGIA .....</b>	<b>62</b>
4.1 TIPO DE PESQUISA .....	62
4.2 POPULAÇÃO-ALVO .....	63
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO .....	63

4.4 COLETA E PROCESSAMENTO DOS DADOS .....	64
4.5 ANÁLISES DOS DADOS.....	64
4.6 VARIÁVEIS E CATEGORIZAÇÕES .....	66
4.7 LIMITAÇÕES DO MÉTODO .....	70
4.8 MODELO TEÓRICO.....	71
4.9 QUESTÕES ÉTICAS .....	71
<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>72</b>
5.1 INCLUÍDAS E EXCLUÍDAS PARA ANÁLISE DOS PARÂMETROS DIAGNÓSTICOS.....	72
5.2 MÉDIA DE IDADE DAS MULHERES DA POPULAÇÃO-ALVO .....	73
5.3 PREVALÊNCIAS DAS LIEAG SEGUNDO OS TESTES DE RASTREAMENTO .....	74
5.4 FATORES DE RISCO ASSOCIADOS ÀS LIEAG .....	76
5.5 PARÂMETROS DIAGNÓSTICOS DA COLPOCITOLOGIA ONCÓTICA .....	79
5.6 PARÂMETROS DIAGNÓSTICOS DO TESTE DE SCHILLER E DA SUA ASSOCIAÇÃO COM A COLPOCITOLOGIA ONCÓTICA .....	81
5.7 RELAÇÕES ENTRE A ASSOCIAÇÃO DA COLPOCITOLOGIA ONCÓTICA NEGATIVA E TESTE DE SCHILLER POSITIVO COM OS FATORES DE RISCO.....	83
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>85</b>
6.1 VALIDADE DO ESTUDO .....	85
6.2 PREVALÊNCIAS DAS LESÕES INTRA-EPITELIAIS DE ALTO GRAU (LIEAG) NOS TESTES .....	85
6.3 FAIXA ETÁRIA DAS MULHERES ACOMETIDAS POR LIEAG.....	87
6.4 FATORES DE RISCO.....	88
6.5 DESEMPENHO DIAGNÓSTICO DOS TESTES .....	89
<b>7 CONCLUSÕES.....</b>	<b>99</b>
<b>8 RECOMENDAÇÕES.....</b>	<b>99</b>
<b>9 REFERÊNCIAS .....</b>	<b>101</b>
<b>10 ANEXOS .....</b>	<b>109</b>
10.1 ANEXO 1- TABELA 10 .....	109
10.2 ANEXO 2 – TABELA 11.....	110
10.3 ANEXO 3 – PROTOCOLO DE PESQUISA .....	111
10.4 ANEXO 4 - MODELO TEÓRICO.....	113
10.5 ANEXO 5 - GRÁFICO 01 .....	114
10.6 ANEXO 6 - GRÁFICO 02.....	115
10.7 ANEXO 7 – CONFIRMAÇÃO DE SUBMISSÃO DE ARTIGO.....	116
10.8 ANEXO 8- ARTIGO ORIGINAL.....	117

## Glossário e Abreviações

### A

- **ABG** - Associação Brasileira de Genitoscopia.
- **AGUS** - atipias de significado indeterminado de células glandulares.
- **ASCUS** - atipias de significado indeterminado de células escamosas.
- **AP** - anátomo-patológico, mesmo que histologia, histopatológico, exame histológico.

### C

- **CCEI** - Carcinoma Cervical Escamoso Invasor
- **Cervicopatia** - qualquer doença do colo do útero.
- **CHO** - contraceptivo hormonal oral, mesmo que anticoncepcional .
- **CYTOPICK** - tipo de escovinha para coletar material do canal do colo uterino, de formato triangular e maior que as usadas habitualmente (De Da Paz).
- **CO** - colpocitologia oncótica, mesmo que Papanicolaou, preventivo do câncer, citopatológico.
- **CQ** - controle de qualidade.

### D

- **Dispareunia** - dor durante a relação sexual.

### E

- **Ectopias** - eversão do epitélio glandular do canal do colo uterino.
- **Ectocérvix** - o mesmo que ectocérvice, parte externa do colo uterino.
- **Edema** - inchaço.
- **Embrocação** - mesmo que forma de aplicação, maneira de aplicar algo.
- **Endocérvix** - o mesmo que endocérvice, canal do colo do útero.
- **Eritema** - vermelhidão, halo de vermelhidão.
- **Erupções** - feridas , lesões.

### F

- **FN** - falso negativo.
- **Fomitos** – material utilizado por mais de uma pessoa em instituições comunitárias, por exemplo: hospitais, família, presídios.
- **FP** - falso positivo.

### H

- **HPV** - papiloma vírus humano.

**I**

- **Isotópico** - radioativo.
- **IVA** - inspeção visual com aplicação de ácido acético.
- **IVAM** - inspeção visual com ácido acético por magnificação (lente de aumento).
- **IVIL** - inspeção visual com Lugol, mesmo que teste de Schiller.
- **IVON** - inspeção visual a “olho nu”.

**J**

- **JEC** - junção escamo-colunar, união dos epitélios da parte externa do colo uterino com o do canal.

**L**

- **LIE** - lesão intra-epitelial escamosa.
- **LIEBG** - lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau, mesmo que NIC I ou LSIL.
- **LIEAG** - lesão intra-epitelial escamosa de alto grau, mesmo que NIC II e III ou HSIL.

**N**

- **NIC** - neoplasia intra-epitelial cervical, mesmo que LIE; existem as formas leve (NIC I), moderada (NIC II) e grave (NIC III).

**P**

- **PNCC**- Programa Nacional de Combate ao Câncer.

**S**

- **Screening** - seleção, mesmo que rastreamento.
- **Sinusorragia** - sangramento durante a relação sexual.

**T**

- **TS** - teste de Schiller.
- **TFP** - taxa de falsos positivos.
- **TFN** - taxa de falsos negativos.

**V**

- **VN** - verdadeiro negativo.
- **VP** - verdadeiro positivo.
- **VPP** - valor preditivo positivo.
- **VPN** - valor preditivo negativo.

## Lista de Tabelas e Gráficos

<b>Tabela 01</b> - Comparação entre as mulheres ignoradas e incluídas na amostra com relação às prevalências das lesões intra-epiteliais de alto grau .....	72
<b>Tabela 02</b> - Média de idade das mulheres de acordo com o laudo do anátomo-patológico.....	73
<b>Tabela 03</b> - Distribuição das mulheres em relação à qualidade e resultados dos exames de rastreamento do câncer cervical.....	75
<b>Tabela 04</b> - Concordância entre os resultados da colpocitologia oncótica e do anátomo-patológico.....	76
<b>Tabela 05</b> - Distribuição das mulheres segundo os fatores de risco para as lesões intra-epiteliais de alto grau.....	78
<b>Tabela 06</b> - Distribuição das mulheres submetidas ao rastreamento do câncer cervical de acordo com os resultados da colpocitologia oncótica em relação ao anátomo-patológico.....	80
<b>Tabela 07</b> - Distribuição das mulheres submetidas ao rastreamento do câncer cervical de acordo com os resultados dos exames: TS e CO associada ao TS em relação ao anátomo-patológico.....	82
<b>Tabela 08</b> - Distribuição das mulheres submetidas ao rastreamento do câncer cervical de acordo com a combinação dos resultados dos testes CO (amplo) e TS por grupos, em relação às LIEAG.....	83
<b>Tabela 09</b> - Distribuição das mulheres submetidas ao rastreamento do câncer cervical no grupo onde CO (amplo) negativa e TS positivo, segundo os fatores de risco para as LIEAG que foram significantes.....	84
<b>Tabela 10</b> - Resumo dos estudos da Revisão Bibliográfica com relação à validade dos exames de rastreamento do câncer cervical.....	108
<b>Tabela 11</b> - Resumo dos estudos da Revisão Bibliográfica em relação às prevalências das lesões intra-epiteliais cervicais.....	109
<b>Gráfico 01</b> - Distribuição dos resultados do anátomo-patológico por faixa etária de risco.....	113
<b>Gráfico 02</b> - Distribuição dos resultados do anátomo-patológico por faixa etária no período de 2002 a 2004.....	114

## 1 INTRODUÇÃO

No mundo, o câncer de cérvix uterina é o segundo tumor mais freqüente no sexo feminino, representa 12% a 15% de todos os cânceres entre as mulheres (MILLER, 2000; MARTINS, 2005), e é responsável por cerca de 470 mil casos novos e pelo óbito de, aproximadamente, 230 mil mulheres por ano; é considerado um grave problema de saúde, principalmente em países em desenvolvimento (WHO, 1998).

No Brasil, segundo os dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), a incidência de câncer cervical ocupa o segundo lugar dentre os cânceres ginecológicos e perde apenas para o câncer de mama. O número de casos novos de câncer do colo uterino esperados para o Brasil em 2006 foi de 19.260, com risco estimado de vinte casos para cada 100.000 mulheres. É também considerado o segundo tumor mais incidente nas regiões: norte (22/100.000), sul (28/100.000), centro-oeste (21/100.000), e nordeste (17/100.000). Na região sudeste, ele é o terceiro mais freqüente (20/100.000). A estimativa do INCA para 2006, em Santa Catarina, foi de 22,55 casos/100.000 mulheres e cerca de 670 casos novos (INCA, 2006).

Conforme estimativa para 2008, divulgada pelo INCA, a incidência esperada para o País será de 18.680 casos e um risco estimado de dezenove casos de câncer do colo uterino para cada 100 mil mulheres. O Estado de Santa Catarina permanece com uma taxa bruta de incidência em torno de 16,38 casos/100.000 mulheres (INCA, 2007).

É estimado pelo INCA que uma redução de 80% da mortalidade por este câncer pode ser alcançada pelo rastreamento de mulheres na faixa etária de 25 a 65 anos com o teste de Papanicolaou, através da detecção das lesões precursoras com alto potencial para malignidade ou carcinoma *in situ* (INCA, 2006).

Para a Organização Mundial de Saúde (OMS), uma cobertura de 80% do exame entre mulheres de 35 a 59 anos seria suficiente para causar impacto nos indicadores de morbimortalidade que pode ser observado após quatro anos de implementação das ações para detecção precoce (WHO, 1998).

No Brasil, as taxas de mortalidade por câncer cervical têm se mantido relativamente estáveis nos últimos dez anos. Entretanto, um estudo realizado em 96 centros nacionais de tratamento do câncer mostrou que o percentual de mulheres com doença avançada (estádios

III e IV) no momento do diagnóstico está diminuindo - 51,7%, em 1995 e 42,5%, em 2002, ou seja, uma redução de 18% (THULER e MENDONÇA, 2005).

De acordo com o Programa de Coordenação de Prevenção e Vigilância do INCA (CONPREV), a taxa de mortalidade proporcional por câncer de colo do útero no Estado de Santa Catarina nos períodos de 1979 a 1983 e de 1995 a 1999 foram respectivamente, 5,09% e 7,13%. No Brasil, essas taxas, para os mesmos períodos, foram 7,83% e 7,22% (MINISTÉRIO DA SAÚDE-INCA, 2002).

Em análise dos registros hospitalares realizados no Centro de Pesquisas Oncológicas (CEPON) de Santa Catarina, verificou-se que as proporções de câncer de colo do útero para os anos de 2000, 2001 e 2002, entre todos os casos de câncer diagnosticados, foram de 15,3%, 15,6% e 15%, respectivamente (SERRANO et al., 2007).

É consenso que o câncer cervical é um tumor essencialmente vírus-dependente (DÔRES, 2000; SILVA FILHO et al., 2000; DE PALO et al., 2002; PEREYRA et al., 2002; THULER, 2004; INCA, 2006). O Papiloma Vírus Humano (HPV) é considerado o principal fator de risco para o desenvolvimento desse tipo de câncer. Outros fatores associados são: o tabagismo, o uso de anticoncepcional hormonal prolongado, baixas condições sócio-econômicas, multiparidade, promiscuidade, iniciação sexual precoce, presença e/ou antecedente de doença sexualmente transmissível (DST), imunossupressão, deficiências nutricionais (DÔRES, 2000; PEREYRA et al., 2002; DE PALO et al., 2002; THULER, 2004; INCA, 2006), higiene íntima inadequada, e a infrequência de exames ginecológicos (DE PALO et al., 2002).

Desde 1988, o Ministério da Saúde (MS) tem seguido a recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS) que propõe um exame de Papanicolaou a cada três anos em mulheres entre 25 a 59 anos de idade, após dois controles anuais consecutivos com resultado normal.

Em 1996, o Ministério da Saúde, por meio do INCA, implementou o Programa "Viva Mulher", o qual envolveu cinco capitais brasileiras e um estado, tendo como população-alvo mulheres pertencentes à faixa etária de 35 a 49 anos. Em 1998, as ações do Programa "Viva Mulher" foram estendidas a todos os municípios brasileiros por meio de uma campanha nacional. Desde então, tem-se observado crescente ampliação da oferta de exame citopatológico no País (THULER, 2004).



O objetivo primordial de tais campanhas, promovidas pelo “Viva Mulher” em 1998 e 2002, não é o diagnóstico do câncer, mas das lesões precursoras (lesões intra-epiteliais cervicais) passíveis de tratamento conservador e com sucesso terapêutico de quase 100% (DÔRES, 2000 e INCA, 2006).

No entanto, apesar dos esforços crescentes para melhorar a eficiência dos Programas de Prevenção, ou seja, aumentar o número de mulheres examinadas com qualidade e menor custo possível, a manutenção de altas taxas de incidência e de mortalidade por câncer de colo uterino no Brasil revela que as medidas adotadas não conduziram aos resultados esperados (MARTINS, 2005).

Um exemplo disso foi o Inquérito Domiciliar, realizado pelo Ministério da Saúde em 2002-2003, o qual mostrou que, para as quinze capitais analisadas e o Distrito Federal, a cobertura pelo exame de Papanicolaou mencionada variou de 74% a 93% entre as mulheres entrevistadas, mas o percentual de realização desse exame pelas usuárias do Sistema Único de Saúde (SUS) variou de 33% a 64% do total, o que, em parte, poderia explicar o diagnóstico tardio e a manutenção das taxas de mortalidade, bem como as altas taxas de incidência verificadas no Brasil (INCA, 2004).

É importante ressaltar que os laboratórios da rede privada não repassam as informações para os órgãos governamentais por meio do programa SISCOLO, ainda em processo de reformulação pelo INCA, e isso torna difícil o cálculo mais preciso da taxa de cobertura pelo exame de Papanicolaou.

A cobertura no ano de 2005, em mulheres na faixa etária dos 25-59 anos, conforme dados da Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina, foi em torno de 26% para o estado e de 21% para o município de São José, considerando apenas as pacientes que utilizaram o SUS.

A escolha da colpocitologia oncótica (CO) como método único de rastreamento no Programa Nacional de Combate ao Câncer cérvico uterino permitiu elevados índices de diagnósticos falsos negativos (27,3%) e de falso positivos (12,5%) (NETTO et al., 2001).

Falso negativo (FN) é uma declaração incorreta de que a doença está ausente, tendo como principais conseqüências o retardo ou falta de tratamento para as pacientes. Tal fato pode acontecer por erro na amostragem, erro na leitura e/ou erro na interpretação do exame colpocitológico. Já o resultado falso positivo (FP) é o diagnóstico da presença de doença,

contudo ela não existe, por conseguinte, faz-se necessária a investigação complementar por meio dos exames de colposcopia com biópsia e estudo histopatológico (QUEIROZ, 2001).

Por razões como: técnica de realização vulnerável a erro de coleta e de preparação da lâmina e a subjetividade na interpretação dos resultados, os estudos têm apresentado grande variabilidade nas estimativas da sensibilidade e especificidade do exame colpocitológico (DÔRES, 2000).

Diante disso, acredita-se que a prevenção do câncer de colo uterino não pode se realizada apenas com a metodologia dos atuais programas de rastreamento, é necessário outro método auxiliar que: diminua o índice de falso negativo, seja de baixo custo, acessível a todas as unidades de saúde, melhore a eficácia do rastreamento e possa ser realizado durante a coleta da citologia.

Presume-se que esse outro método possa ser o teste de Schiller, descrito por Walter Schiller, em 1928, durante suas pesquisas sobre o estadiamento do carcinoma do colo uterino. O emprego do teste de Schiller, especialmente dentro do conjunto de ações desenvolvidas, em nível primário de atenção à saúde, pode representar uma importante contribuição para o diagnóstico precoce e controle do câncer cérvico-uterino. O teste não acarreta aumento de custos quando realizado em associação com a colpocitologia oncótica, ao contrário dos outros exames disponíveis, como os biomoleculares (a Captura Híbrida ou PCR para HPV), os quais, além de terem custo elevado, não se encontram dentro dos procedimentos aprovados para reembolso no SUS.

Portanto, acredita-se que a relevância desse estudo esteja associada às informações que possam trazer para o Programa Nacional de Prevenção e Detecção Precoce do Câncer de Colo Uterino, haja vista a escassez bibliográfica científica a esse respeito e por não existirem estudos no Brasil sobre essa metodologia de associação dos testes.

### **1.1 Justificativa do trabalho**

Acredita-se que o teste de Schiller promova uma redução dos resultados falsos negativos da colpocitologia oncótica quando aplicados de forma associada (em paralelo) no rastreamento das lesões precursoras do câncer cérvico-uterino.

## **2 Revisão Bibliográfica**

### **2.1 História natural do câncer cervical**

O Câncer do colo uterino inicia-se a partir de uma lesão pré-invasiva (anormalidades epiteliais conhecidas como displasia e carcinoma *in situ* ou diferentes graus de neoplasia intra-epitelial cervical - NIC), é curável em até 100% dos casos que, em geral, progride lentamente, por anos, antes de atingir o estágio invasor da doença, quando a cura se torna mais difícil ou, às vezes, impossível (INCA, 2006).

Baron e Richart, em 1968, mostraram que, na ausência de tratamento, o tempo mediano entre a detecção de uma displasia leve (HPV, NIC-I) e o desenvolvimento de carcinoma *in situ* é de 58 meses, enquanto para as displasias moderadas (NIC-II) o tempo é de 38 meses e nas displasias graves (NIC-III), de 12 meses.

Em geral, estima-se que a maioria das lesões de baixo grau regredirá espontaneamente, enquanto 40% das lesões de alto grau não tratadas evoluirão para câncer invasor em um período médio de dez anos (INCA, 2002). Por outro lado, em 2000, o Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos calculou que somente 10% dos casos de carcinoma *in situ* evoluirão para câncer invasor no primeiro ano, enquanto de 30% a 70% terão evoluído, decorridos 10 a 12 anos, caso não seja oferecido tratamento (INCA, 2002).

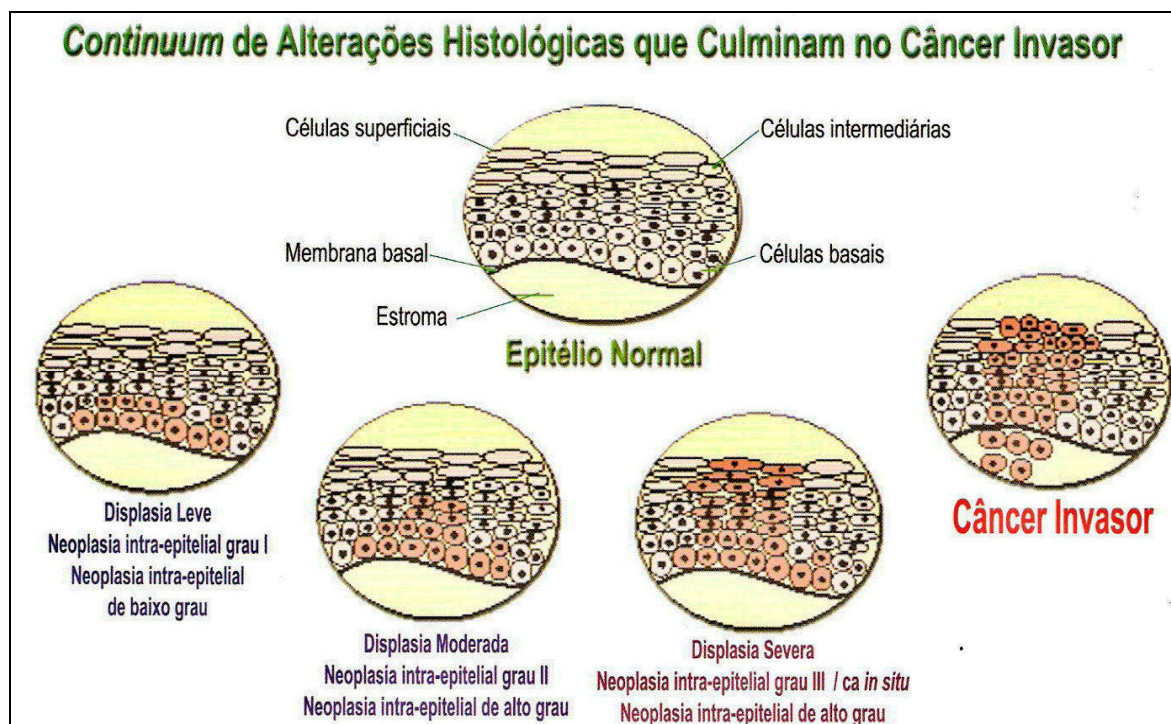
### **2.2 Histologia e Epidemiologia**

Há dois tipos histológicos de câncer cervical: o carcinoma escamoso e o adenocarcinoma, que acometem, respectivamente, a ectocérvice e o endocérvice.

O carcinoma de células escamosas da cérvix uterina corresponde a 85% de todos os carcinomas cervicais e tem todas as características de uma doença sexualmente transmissível (DST). O Adenocarcinoma representa de 8 a 10% dos tumores malignos do colo uterino, podendo ser assintomático em 15% das pacientes (DE PALO et al., 2002).

As lesões intra-epiteliais escamosas (LIE) se caracterizam por alterações da maturação e anomalias nucleares que acometem diversos níveis do epitélio, sendo divididas de acordo com a extensão e gravidade das mesmas. Atualmente, são classificadas, segundo Bethesda em: LIE de baixo grau (engloba HPV e NIC-I) em que as atipias estão confinadas ao terço inferior do epitélio e as LIE de alto grau, confinadas aos dois terços inferiores do epitélio

(NIC-II, nesse caso) ou acometem toda a espessura desse (NIC-III ou carcinoma *in situ*) (DE PALO et al., 2002; SALOMON, 2002).



**Figura-1:** Grau de comprometimento tecidual das NICs até o câncer invasor

Fonte: Pereyra et al., 2003

A taxa de Carcinoma Cervical Escamoso Invasor (CCEI) aumenta depois dos 35 anos de idade, é máxima entre a 5ª e 6ª décadas de vida e posteriormente diminui, enquanto o adenocarcinoma acomete preferencialmente mulheres jovens de 20 a 35 anos (DE PALO et al., 2002). Em comparação, o carcinoma *in situ* apresenta maior incidência em idades jovens (25 a 35 anos) e depois diminui. Aos 65 anos, o carcinoma *in situ* é quase inexistente. Vale à pena destacar que nos últimos 20 anos tem ocorrido uma diminuição da idade média das mulheres diagnosticadas com carcinoma *in situ* e com CCEI (DE PALO et al., 2002).

As lesões pré-invasivas apresentam padrão de distribuição etário com aumento da incidência entre os 30 e 35 anos. Cálculos generalistas determinam que a probabilidade de uma mulher desenvolver câncer cervical invasor ou câncer *in situ* durante sua vida é da ordem de 0,7% a 2,0%, respectivamente (ARMSTRONG et al., 1992). Contudo, o diagnóstico das formas *in situ* está aumentando em muitas populações, paralelamente a um decréscimo no diagnóstico de formas invasoras e na mortalidade do câncer de colo uterino (MOTTA et al., 2001).

No entanto, é importante salientar que em alguns grupos etários jovens, principalmente naqueles compreendidos entre 20 e 30 anos, a incidência das lesões precursoras cervicais tem aumentado não apenas pelo acesso aos serviços de saúde, determinado por algum grau de desenvolvimento socioeconômico, mas pela maior exposição a agentes sexualmente transmissíveis e uso inadequado de métodos contraceptivos de barreira (KAVANAGH et al., 1996).

Geralmente constata-se que, em uma população rastreada de mulheres sexualmente ativas em países desenvolvidos, a incidência acumulada de câncer cervical se encontra entre 0,2 e 0,5%. A taxa de prevalência de LIE de alto grau é de 0,5-1,0%, e a LIE de baixo grau é de 3-5% (DE PALO et al., 2002). Já Kyrgiou et al. (2006) apontam que, com novos conhecimentos a respeito da prevalência de LIE cervical na população em geral, essa está cerca de 1-2%.

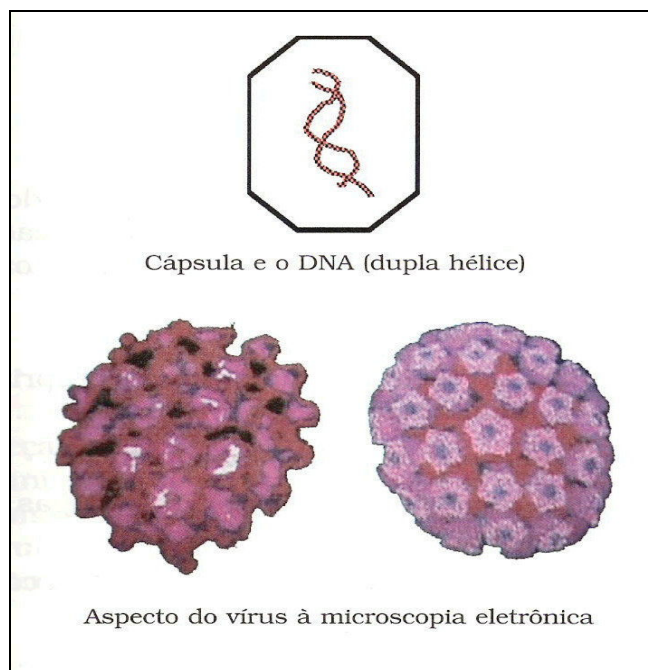
MacGregor et al. (1994), na Escócia e Ciatto et al. (1994), na Itália, têm indicado que, durante as últimas décadas, a prevalência de LIE de alto grau tem aumentado em países subdesenvolvidos, com proporções significativas nas mulheres em idade reprodutiva, as quais provocam um considerável impacto social (DE PALO et al., 2002).

### 2.3 O Papiloma Vírus Humano (HPV)

O papiloma vírus humano (HPV) é um vírus considerado antigo, pois, já era conhecido e descrito na antiga literatura grega e romana, segundo Bafverstedt, em 1967. A expressão para definir as verrugas era “condiloma acuminado”, em referência às suas características, isto é, seu aspecto arredondado (condiloma) e acabado em ponta (acuminado).

Há mais de 65 anos o papilomavírus foi o primeiro vírus DNA identificado na descrição de uma sequência papiloma-carcinoma por Shope, 1933, em coelhos infectados pelo papiloma vírus de coelho comum (DE PALO et al., 2002).

O HPV ou papilomavírus Humano é um DNA-vírus, pertencente à família *Papovaviridae*. É um vírus de pequeno diâmetro (55 nm) com disposição icosaédrica das proteínas da cápsula, formadas por 72 unidades na superfície (capsômeros) sem envoltura, com genoma circular, composto por dupla fita de DNA, com comprimento de 7.900 kilobases e massa molecular de  $5,2 \times 10^6$  daltons. Eles são exclusivamente epiteliotrópicos e específicos de cada hospedeiro (humano, bovino, vírus de Shope-coelho).



**Figura-2:** Desenho esquemático do vírus HPV  
Fonte: Carvalho, 2003

Até o momento, mais de 120 tipos de HPV foram descritos, considerando-se que um genoma (seqüência de DNA) do HPV constitui-se em um novo tipo quando suas seqüências de genes E6, E7 e L1 (1/3 do genoma) diferem em mais de 10% das de algum HPV previamente conhecido (DE PALO et al., 2002 e PEREYRA et al., 2003).

De acordo com a especificidade tecidual, o HPV, segundo dados da literatura, (DÔRES, 2000; SILVA FILHO et al., 2000; DE PALO et al., 2002; PEREYRA et al., 2002; THULER, 2004; INCA, 2006), pode ser agrupado em:

1. HPV cutaneotrópico - acomete indivíduos imunocompetentes e imunodeprimidos, afetam áreas não genitais; inclui o HPV 1, 2, 3, 4 e 10; quase sempre associados a lesões verrucosas benignas da pele;
2. HPV mucoso-genitotrópico - infecta especialmente a mucosa da genitália e pode acometer qualquer outra mucosa do organismo (oral, ocular e/ou respiratória); conhecem-se, até o momento, mais de 45 tipos de HPV que infectam o trato genital humano.

O HPV mucoso-genitotrópico pode ainda ser classificado de acordo com sua capacidade de transformação neoplásica:

1. HPV de baixo risco (tipos 6, 11, 42, 43, 44), relacionados principalmente à verruga genital e lesões intra-epiteliais cervicais de baixo grau (inclui o NIC I e infecção por HPV). Raramente esses tipos virais estão associados a lesões pré-malignas e malignas;
2. HPV de alto risco (tipos 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 e 82), freqüentemente associados às lesões intra-epiteliais cervicais de alto grau (incluem-se NIC II, NIC III, e carcinoma *in situ*) e neoplasias malignas do colo uterino.

O DNA viral na célula do hospedeiro assume duas formas: epissomal (circular) e integrada. Na forma epissomal, o DNA viral se encontra dentro do núcleo da célula do hospedeiro, porém, não está ligado ao DNA da mesma, o que é visto nas verrugas e lesões intra-epiteliais de menor gravidade. A partir do momento que o DNA viral se liga ao DNA da célula (genoma) hospedeira, diz-se que está na forma integrada, sendo verificados, nas lesões intra-epiteliais de maior gravidade, os carcinomas *in situ* e invasivo.

Quando ocorre progressão de lesão intra-epitelial de baixo para alto grau também ocorre alteração na relação infecção-hospedeiro, e o vírus, anteriormente na forma epissomal, passa para a forma linear, logo se integra, ou melhor, incorpora-se ao genoma da célula epitelial.

Entre os genes supressores de tumores no hospedeiro estão os genes pRB e P53. O gene pRB é o principal regulador do ciclo celular e o P53 é chamado de “guardião do genoma”, pois tem a finalidade de supervisionar se todos os genes estão íntegros.

O HPV tem a capacidade de codificar oito proteínas maiores, das quais as oncoproteínas (carcinogênicas) E6 e E7 merecem maior importância, pois promovem o processo maligno. A E6 liga-se e inativa a P53 (proteína supressora tumoral) do hospedeiro, evitando, dessa maneira, o reparo do defeito genético e a morte celular programada (mecanismo chamado de apoptose). A E7 liga-se e inativa a pRB (proteína supressora tumoral), estimulando a síntese de DNA na célula do hospedeiro e ativando células quiescentes para o ciclo celular.

O efeito combinado das oncoproteínas E6 e E7 resulta em fenótipo com mutação, no qual a célula perpetua-se ciclando e incorpora qualquer mutação espontânea que ocorra. Por razões ainda desconhecidas, as proteínas E6 e E7 dos HPVs de baixo grau não são capazes de transformar as células hospedeiras (PEREYRA et al., 2003).

### 2.3.1 Epidemiologia e Transmissão

Estima-se que quase 75% da população mundial sexualmente ativa entrem em contato com um ou mais tipos de HPV durante a vida. No entanto, a grande maioria dessas infecções é eliminada pelo sistema imune, assim não são ocasionados sintomas no hospedeiro (PEREYRA et al., 2003).

Ambas as infecções, por HPV de baixo e alto risco, podem regredir espontaneamente; isso sugere que o sistema imune responda aos dois grupos de vírus e elimine-os em um período de 24 meses, em praticamente 90% dos indivíduos infectados. Em uma pequena minoria, a infecção torna-se persistente levando à neoplasia e ao câncer genital.

A incidência do HPV como acontece com as outras DSTs é mais elevada logo após os primeiros anos de atividade sexual entre jovens de 18 a 28 anos. Existe declínio de sua prevalência conforme aumento da idade, secundário aos aspectos epidemiológicos como provável redução de exposição a novos parceiros, transitoriedade da lesão e desenvolvimento de imunidade a alguns tipos de vírus. Entretanto, não se sabe ao certo se tal imunidade se expressa com eliminação do vírus ou diminuição da carga viral abaixo dos níveis detectáveis pelos métodos de rastreamento disponíveis (OKADA et al., 2000; PEREYRA et al., 2003).

As DSTs, como por exemplo a Hepatite B e o HIV são transmitidos pelo sangue ou secreções corpóreas. No caso do HPV, a contaminação ocorre pelo contato direto de pele com pele, por meio de micro-traumatismos que ocorrem durante a relação sexual. As partículas virais infectantes (vírions) progridem até a camada basal do epitélio, atravessam a membrana citoplasmática, perdem seu invólucro protéico e o genoma viral atinge o núcleo da célula, onde se estabelece de forma episomal.

O período de incubação desse vírus varia de duas semanas a oito meses e está relacionado com a competência imunológica do hospedeiro.

Apesar da forma mais comum de transmissão ser a sexual, também são descritas, embora raras, as formas não sexuais por fômites (toalhas, roupas íntimas de familiares ou nosocomiais) e materno-fetal (intra e periparto) (OKADA et al., 2000).





**Figura- 3:** História natural do HPV  
 Fonte: Pereyra et al., (2003)

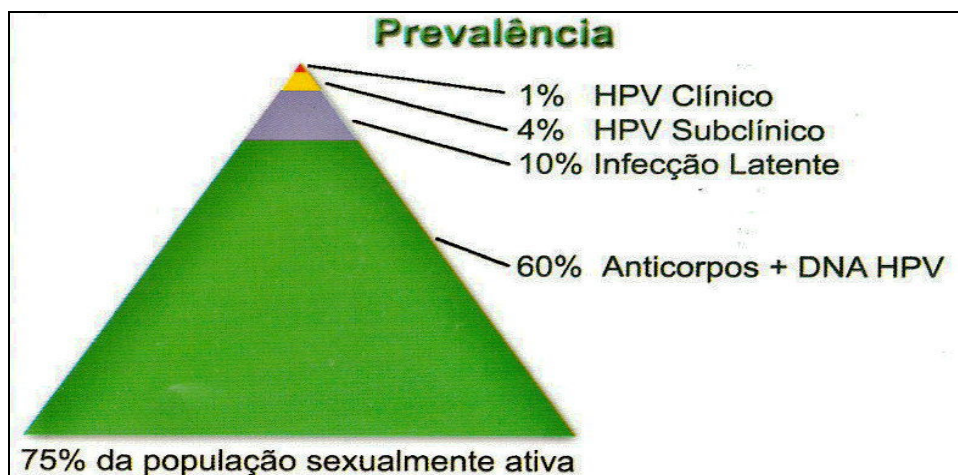
### 2.3.2 Manifestações Clínicas

A infecção do trato genital inferior pelo HPV é dividida em:

1. Clínica - a forma evidenciável a olho nu; são os condilomas acuminados, também chamados de verrugas genitais, popularmente conhecidos como “crista de galo”;
2. Subclínica - tais alterações são identificáveis apenas através de magnificação (com lente de aumento - colposcopia) com aplicação de ácido acético a 2 ou 5%, assim, o diagnóstico é suspeito pela colpocitologia e confirmado pela histologia;
3. Latente - forma identificável pelas seqüências de DNA-HPV por técnicas de biologia molecular em indivíduos sem manifestação clínica e exame colposcópico normal. O DNA do vírus reside no núcleo da célula na forma epissomal, porém, não produz qualquer alteração tecidual. Não se sabe por quanto tempo a infecção latente pode persistir; alguns investigadores acreditam que por toda vida.

Estima-se que cerca de 1 a 2% dos adultos sexualmente ativos apresentem manifestações clínicas do HPV (condiloma acuminado), 4% possuem manifestação subclínica e 10% permaneçam com a forma latente. A maioria das infecções (81%) é eliminada naturalmente pelo sistema imunológico dos indivíduos infectados dentro de nove meses (71%) após o contágio, e no máximo em dois anos (11%). Durante tal período, pode ocorrer

reinfeção ou recidiva de qualquer uma das três formas de manifestação causadas pelo HPV (PEREYRA et al., 2003).



**Figura-4:** Prevalência das formas de infecção pelo HPV

Fonte: Pereyra et al, 2003

## 2.4 HPV e co-fatores

O Papilomavírus Humano (HPV) é considerado o principal fator para o desenvolvimento dos tumores epiteliais do colo uterino; ele é encontrado entre 95 e 100% desses, segundo dados recentes de literatura, epidemiológicos e biomoleculares (SILVA FILHO et al., 2000; DÔRES, 2000).

Haja vista ser o principal agente causal desse câncer, o vírus HPV (principalmente os subtipos 16 e 18), transmitido sexualmente, é mais prevalente em mulheres com iniciação sexual precoce e múltiplos parceiros.

Outros fatores associados ou co-fatores são: o tabagismo (diretamente relacionado com a quantidade de cigarros fumados), o uso de anticoncepcional hormonal prolongado, as baixas condições sócio-econômicas, a higiene íntima inadequada, a multiparidade, a imunossupressão, os antecedentes e/ou presença de DST e a infrequência de exames ginecológicos (DÔRES, 2000; DE PALO et al., 2002). A presença de HPV não é suficiente para induzir à carcinogênese genital, entretanto, representa um fator indispensável. Os outros co-fatores devem estar presentes para que ocorra a progressão até o carcinoma invasor (PEREYRA et al., 2003).

Deacon et al. (2000) conduziram um estudo caso-controle proveniente de uma coorte de mulheres de Manchester (USA) para distinguir os fatores de risco para aquisição de infecção por HPV e os co-fatores para o desenvolvimento de NIC entre as infectadas pelo vírus. Todas elas foram submetidas à colpocitologia oncótica e ao teste de DNA-HPV (PCR). Foram incluídos 199 casos de NIC-III confirmados pela histologia; 203 controles HPV-negativos e 181 controles HPV - positivos que desenvolveram NIC-III no seguimento. Comparando-se os controles HPV - positivos com os negativos, os únicos fatores de risco para infecção foram: o número de parceiros sexuais (RR de seis parceiros ou mais = 3,89), o novo parceiro sexual (RR para parceiro com menos de 2 anos = 4,17) e a história de abortamento prévio (RR = 2,59).

Em contraste, os determinantes para NIC-III entre as mulheres infectadas por HPV foram: a idade precoce quanto à primeira relação sexual (RR para menos de 16 anos = 3,23) e o fumo (RR para fumantes de mais de 20 cigarros /dia = 2,57). Em contrapartida, os contraceptivos hormonais orais não estiveram significativamente associados à infecção por HPV nem ao desenvolvimento de NIC-III.

Um estudo realizado por Petry et al. (2002) com 500 mulheres que apresentaram o teste de Papanicolaou com persistência de resultado de NIC-I e NIC-II, após repetição do mesmo, detectou, de acordo com as biópsias dirigidas pela colposcopia, uma prevalência de 30,2% de NIC-III, 1% de carcinoma invasor e 68,8% de NIC-I/II persistentes. Dessas (n=344), cento e três foram tratadas cirurgicamente, pois, a colposcopia foi insatisfatória e 241 foram acompanhadas por nove meses. Porém, 157 delas completaram o seguimento. A partir desses dados, verificou-se que 10,8% evoluíram para NIC-III, 33,2% persistiram com NIC-I/II e 56% sofreram regressão da lesão cervical.

Os fatores de risco significativamente relacionados com a presença e desenvolvimento de câncer ou NIC-III, nesse estudo, estão associados às mulheres com mais de cinco parceiros, às fumantes, porém não dependentes do número de cigarros fumados e, principalmente, àquelas que apresentaram teste para HPV de alto risco positivo e persistente. Todavia, o início precoce das atividades sexuais não teve relação estatística significativa.

### 2.4.1 Tabagismo

Em recente estudo caso-controle, conduzido por Gunnell (2006), foi avaliada a interação entre o tabagismo e o papilomavírus humano (HPV) em relação ao aumento do risco de câncer cervical em 375 mulheres suecas com câncer cervical *in situ* (CIS) e 363 controles correspondentes para idade. Todas as mulheres receberam triagem citológica cervical entre 1969 e 1995, e os *slides* desses esfregaços de citopatologia arquivados foram ensaiados para DNA de HPV. As informações sobre história ou atividade sexual, saúde reprodutiva e tabagismo foram colhidas por entrevista.

As mulheres registradas como positivas para HPV-16 tiveram um risco significativamente mais elevado de CIS do que aquelas que foram negativas (OR de 8,4); aquelas com altas cargas virais para HPV-16 ou com HPV persistentes tiveram risco sete vezes maior (OR de 11,0 e 11,8 respectivamente).

As tabagistas tiveram um risco mais elevado de CIS do que as não tabagistas (OR de 1,7). Além disso, foi observada uma interação entre o tabagismo e o HPV. Entre as não-tabagistas, o risco de CIS nas mulheres com HPV-16 foi seis vezes maior do que nas mulheres que eram negativas para HPV-16. A resposta foi diferente entre as tabagistas, pois o risco de CIS nas mulheres com HPV-16 foi 14 vezes mais elevado e até 27 vezes maior naquelas com altas cargas virais. Tais achados mostram um notável efeito sinérgico entre o HPV-16 e o tabagismo no que tange ao desenvolvimento de câncer cervical.

O câncer cervical agora poder ser acrescentado à lista de doenças potencializadas pelo tabagismo, dada a consistência desses resultados com achados de estudos prévios, a força das associações observadas e sua plausibilidade biológica. [... Uma clara mensagem de que o tabagismo é fator de risco para câncer cervical e deve fazer parte do aconselhamento de rotina quando se discutem os resultados colpocitológicos] (GUNNELL, 2006).

Outro estudo realizado por Campaner et al. (2006), cujo objetivo foi comparar a quantidade de células de Lagerhans intra-epiteliais no colo uterino de cinquenta e quatro mulheres, divididas em dois grupos: não tabagistas e tabagistas afetadas por neoplasia intra-epitelial cervical de grau 3 (NICIII ou LIE alto grau ou carcinoma *in situ*), revelou que não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao número de células de Langerhans por mm<sup>2</sup> de epitélio nas áreas de NIC III entre o grupo das tabagistas e não tabagistas, porém

foi possível constatar uma tendência à diminuição do número dessas células no colo uterino de mulheres fumantes. Os resultados dos estudos relacionados com as células de Langerhans no colo uterino de mulheres acometidas por NIC III, fumantes e não fumantes, são discrepantes. Possivelmente, tais divergências possam ter sido ocasionadas por diferenças e até mesmo falhas metodológicas.

O mecanismo pelo qual o tabagismo poderia induzir as lesões cervicais precursoras do câncer cervical ainda permanece desconhecido. Diversas hipóteses são postuladas, dessa maneira, não existe mecanismo isolado que poderia explicar a carcinogênese relacionada ao cigarro (KUPER, 2002).

#### **2.4.2 Anticoncepcional hormonal**

Há alguma evidência de que o uso prolongado de anticoncepcional oral (por mais de 10 anos) pode estar relacionado com maior risco para o desenvolvimento do câncer cervical.

Em estudo realizado, em 2003, pela Agência Internacional de Investigação sobre o Câncer, os investigadores analisaram dados de 28 estudos em 12.531 mulheres com câncer cervical. Constatou-se um maior risco para as usuárias de contraceptivo hormonal oral por tempo prolongado ( $RR=2,2$ ), todavia o risco diminuía quando elas suspendiam o uso do mesmo (SMITH et al., 2003). Provavelmente, algumas dessas mulheres que não usavam contraceptivos hormonais, faziam uso de métodos contraceptivos de barreira (preservativos) com maior frequência, os quais são efetivos em parte, contra a infecção pelo HPV, quando comparadas às usuárias de método hormonal.

Entretanto, um estudo publicado em 2002 mostrou que, durante dez anos, em um grupo de mulheres com diagnóstico de HPV que usava contraceptivo hormonal oral, não houve aumento quanto ao risco de câncer cervical em relação às que não o usavam, porém essas faziam exames de detecção regularmente (MORENO et al., 2002).

Os resultados acima apresentados apontam a necessidade de mais estudos sobre a natureza exata da relação entre o uso de anticoncepcional oral e o risco de câncer cervical. Uma razão de o porquê tal relação não está clara é que o principal fator de risco para o câncer cervical (antecedente de infecção genital pelo HPV) se refere ao comportamento sexual, o qual pode ser diferente entre as mulheres que usam e as que nunca o usaram. Assim, é difícil

para os pesquisadores determinar o papel exato dos contraceptivos hormonais no desenvolvimento do câncer cervical.

Segundo Parellada (2006), o viés de seleção parece ter grande importância nos estudos de doenças pré-cancerosas, já que torna a interpretação dos dados mais difícil. Por exemplo, o uso de contraceptivos hormonais pode influenciar o comportamento sexual e aumentar, por consequência, o risco da aquisição de HPV. As mulheres que usam contraceptivos hormonais orais (CHO) são mais rastreadas e, portanto, terão mais lesões intra-epiteliais diagnosticadas do que as não usuárias; devido à longa história natural de câncer cervical, em média quinze anos. É provável que um grande número de mulheres que desenvolverão subsequente neoplasia seja exposto aos CHO. Contudo, elas podem utilizar uma grande variedade de substâncias hormonais haja vista o constante desenvolvimento dos produtos contraceptivos.

#### **2.4.3 Atividade sexual**

O papel da atividade sexual como fator responsável pode se deduzir a partir dos seguintes dados: o CCEI é quatro vezes mais freqüente em profissionais do sexo; em mulheres sexualmente ativas antes dos 17 anos de idade, constata-se um risco cinco vezes maior do que em grupos de controle, cujo primeiro coito aconteceu em idade menor ou igual a 23 anos; em mulheres com múltiplos parceiros sexuais (mais de três), identifica-se um risco 3,4 vezes maior do que em mulheres com um parceiro; além disso, o CCEI é raramente diagnosticado em mulheres que nunca tenham sido sexualmente ativas (DE PALO et al., 2002).

A incidência de CCEI é mais baixa quando se utilizam, com regularidade, preservativos ou diafragmas e em mulheres cujos parceiros tenham sido submetidos à circuncisão; constata-se uma maior taxa de CCEI em mulheres monogâmicas, cujos parceiros têm mantido relações sexuais com múltiplas parceiras (papel do homem na gênese do CCEI).

Alguns estudos de casos-controles apontam que viúvas de parceiros com câncer de pênis correm maior risco para contraírem CCEI; quando uma parceira prévia falece de câncer cervical, na parceira posterior se identifica maior risco de padecer de tal câncer; tem-se demonstrado o agrupamento geográfico do câncer genital masculino e feminino e; a incidência aumenta com a paridade.

#### 2.4.4 Multiparidade

A multiparidade, há tempos, é descrita como suspeita de estar associada com o aumento do risco para o câncer cervical, mas, tal associação não obteve forte efeito em relação ao papilomavírus (HPV) (MUÑOZ et al., 2002).

Para avaliar o papel dos fatores reprodutivos na progressão da infecção pelo HPV para o câncer, foi realizado um estudo de caso-controle com um “pool” de artigos somente com mulheres HPV positivas. Foram incluídos dados de oito estudos com carcinoma cervical invasor e dois com carcinoma *in situ* de quatro continentes, divididos de acordo com a variabilidade de incidência demonstrada de câncer cervical. Assim, existem regiões incluídas como populações de alto risco (África e América do Sul), risco intermediário (Ásia) e populações de baixo risco (Europa - Espanha).

A amostra (os casos de HPV) foi composta por 1.465 pacientes com carcinoma escamoso invasor (CEI), 211 com carcinoma *in situ* (CIS), 124 com adenocarcinoma ou carcinoma adenoescamoso (CAE). Os controles foram 255 mulheres, todas com Teste DNA-HPV positivo pela técnica de PCR. Não houve relação consistente entre os controles com HPV positivo com a idade da primeira gravidez ou com o número de abortos. Encontrou-se uma associação direta entre o número de gravidez a termo e o risco de câncer de células escamosas.

Comparados com as nulíparas, tendo como desfecho o carcinoma de células escamosas: o OR = 1,0 (IC95% 0,8-1,3) para mulheres que pariram uma ou mais vezes; OR = 1,5 (IC95% 1,2-1,8) para aquelas que pariram três ou quatro vezes; OR = 1,8 (IC95% 1,4-2,3) para as que o fizeram cinco ou seis vezes e OR = 1,6 (IC95% 1,2-2,2) para as mulheres que pariram sete ou mais vezes. Portanto, concluiu-se que a multiparidade aumenta o risco de carcinoma de células escamosas do colo uterino entre mulheres HPV positivas. Um declínio geral do número de partos explica, em parte, a redução do câncer cervical, vista recentemente, na maioria dos países

#### 2.4.5 Condições sócio-econômicas

Alguns sociólogos têm demonstrado repetidamente uma correlação linear entre a atividade sexual precoce e a posição social desfavorecida com relação à situação socioeconômica.

Em populações de posição social precária, o coito é mais precoce por diversas razões: vida comunitária de homens e mulheres, breve período de dependência familiar, ausência de guia familiar, amadurecimento forçado com idade precoce, ausência de perspectivas e consideração da sexualidade como substituto de outras atividades e valores, bem como forma de aceitação, proteção ou fonte de renda. Todas essas observações epidemiológicas destacam o papel dos carcinogênios sexualmente transmitidos na etiologia do CCEI do colo uterino e seus precursores (DE PALO et al., 2002).

#### **2.4.6 Imunossupressão**

Considera-se uma paciente imunodeprimida ou com imunossupressão, aquela portadora do HIV, de Lupus e/ou demais doenças auto-imunes, usuária de corticóides, transplantada, dentre outras (INCA, 2006).

Os trabalhos mais encontrados na literatura da área versam sobre mulheres portadoras de HIV e de lesões precursoras do câncer cervical concomitante, e que, segundo Russomano et al. (2003), para essas pacientes, as lesões assumem características especiais. Os principais estudos que abordaram a história natural das NIC em mulheres infectadas pelo HIV sugerem que tais lesões podem ser mais prevalentes, mais persistentes ou recidivantes após tratamentos convencionais ou, ainda, apresentarem maior rapidez de progressão para lesões pré-invasivas graves, como a NIC III.

Outros autores, todavia, não encontraram associação entre a infecção pelo HIV e a NIC. A discrepância de achados é resultante de limitações impostas pelo delineamento dos estudos e de problemas relativos à sua validade interna. Em sua maior parte, os estudos são cortes transversais (estudos de prevalência), que não permitem inferências causais, pois não contemplam a sequência temporal. Além dessa limitação, seus resultados podem refletir casos de longa duração ou de sobreviventes. Outros são coortes não controladas e, portanto, não permitem o teste de hipótese. Há ainda amostras dos vários estudos, representativas das populações das quais se originam, com diferentes distribuições de fatores de risco, para o desenvolvimento de NIC, pois comprometem sua validade externa.

Massad et al. (2001) publicaram resultados de uma pesquisa que objetivou estudar a história natural da infecção pelo HIV e doenças relacionadas em mulheres infectadas e em controles, não infectadas pelo HIV. Trata-se de parte do *The Women's Interagency HIV Study*



(WIHS), o maior estudo observacional controlado, o qual envolve mulheres infectadas pelo HIV de que temos conhecimento e apresenta metodologia adequada. Sua amostra é representativa da população urbana americana, o que compromete sua validade externa para outras regiões do mundo.

As mulheres com HIV positivo que ingressaram no estudo apresentaram prevalência quatro vezes maior de lesão intra-epitelial de baixo grau e 2,1 vezes maior de lesão intra-epitelial de alto grau ou câncer.

Em termos de incidência, esses autores mostraram que um número quatro vezes maior de mulheres com HIV positivo teve lesão intra-epitelial de baixo e alto grau ao longo do seguimento após citologia normal na inclusão.

A partir do ajuste para fatores de risco conhecidos, os autores demonstraram que a incidência das atipias mostrou-se relacionada com: a soro positividade pelo HIV, a detecção de HPV oncogênico, a contagem de células CD4 menor do que 200 células/mm<sup>3</sup> e a carga viral plasmática do HIV (HIV-RNA) maior do que 4.000 cópias/ml. Os autores também observaram que o risco de apresentar atipia citológica aumentou entre aquelas com HIV positivo, independente da detecção do HPV, exceto naquelas infectadas pelo HIV mais bem controladas (CD4 maior do que 200/mm<sup>3</sup> e HIV-RNA menor que 4.000/ml). Outros fatores de risco associados às anormalidades citológicas incidentes foram: idade inferior a 30 anos, estar desempregada e o relato de início de atividade sexual antes dos 14 anos.

Em nosso meio, Grinsztejn et al. (2002) estimaram a prevalência de NIC II/III histologicamente confirmada em 11,6% (IC 95% 6,1-17,1) numa amostra de 129 mulheres infectadas pelo HIV, no Rio de Janeiro. As mulheres foram encaminhadas para colposcopia independente do resultado citológico, logo após o diagnóstico da infecção pelo HIV. A prevalência encontrada, aplicada à população de mulheres infectadas pelo HIV em nosso meio, aponta para um grande número de portadoras dessas lesões pré-invasoras cervicais em comparação à população geral.

A infecção pelo HIV tem acometido progressivamente mais mulheres. Com o melhor manejo clínico da infecção e o advento da terapia anti-retroviral potente, doenças crônicas têm se tornado relevantes (RUSSOMANO et al., 2003). Esse é o caso das doenças pré-invasivas cervicais. Várias evidências mostram que tais lesões são mais prevalentes, incidentes e recorrentes após os tratamentos convencionais em mulheres com HIV. As informações extraídas dos artigos com menor risco de viés, referentes às validades interna,

externa e à precisão dos resultados desses, permitem-nos concluir que a probabilidade de progressão de lesões de baixo grau para lesões de alto grau em mulheres com HIV está em torno de 55% e quanto à regressão das lesões de baixo grau, a resposta foi de 25%.

Por outro lado, a probabilidade de recorrência de lesão de alto grau, após tratamentos convencionais nessas mulheres, pode estar entre 56,2% e 60% ou 30,4/1.000 pacientes-mês, com risco relativo entre 4 e 5,4. São possíveis fatores prognósticos: o grau de doença cervical tratada, o comprometimento de margens cirúrgicas, a imunodeficiência medida pela contagem de linfócitos CD4, a carga viral do HIV e o uso de terapia anti-retroviral. Apesar das evidências, não existem estudos com total aplicabilidade de resultados às pacientes brasileiras.

As altas taxas de recorrência de lesões pré-invasivas após tratamentos considerados efetivos em mulheres imunocompetentes levaram os pesquisadores a uma discussão quanto à sua efetividade em mulheres com HIV. Apesar disso, um seguimento cuidadoso, com o objetivo de detectar e tratar as possíveis recorrências, pode ser uma conduta efetiva.

Um estudo de coorte retrospectivo, realizado por Dhar et al, em 2001, cujo objetivo foi a revisão dos resultados da colpocitologia de 29 mulheres com lupus eritematoso sistêmico e compará-los com um amplo grupo controle de 747 pacientes, que foram atendidas na clínica de ginecologia do mesmo centro médico durante o mesmo ano. Das 29 mulheres com Lupus, 3,45% apresentaram lesão intra-epitelial de alto grau e 20,7% com lesão de baixo grau. Nos controles, foi encontrado 1,2% de lesão de alto grau e 8,43% de lesão de baixo grau. Após as análises estatísticas, ficou demonstrado que as mulheres com Lupus tiveram um significativo aumento de resultados da CO com lesões intra-epiteliais de baixo/alto graus, combinados ( $p < 0,021$ ) e lesão de baixo grau apenas ( $p < 0,036$ ).

Os referidos autores concluíram que as mulheres com Lupus tiveram um aumento considerável (24,15%) da prevalência de lesão intra-epitelial cervical, sugerindo que isso deva ser um problema mais comum do que previamente descrito; assim, são necessários mais estudos prospectivos para melhor avaliar o risco de lesões precursoras do câncer cervical em mulheres com Lupus.

## 2.5 Diagnóstico do câncer cervical: importância e limitações

### 2.5.1 Colpocitologia oncótica (Papanicolaou)

Desde a introdução do exame colpocitológico, em 1943, por George Papanicolaou e Traut, o conhecimento sobre as lesões malignas e pré-malignas do colo uterino tem evoluído muito (QUEIROZ et al., 2001). O exame de Papanicolaou, colpocitologia oncótica (CO) ou "preventivo do câncer do colo do útero", consiste na coleta de material esfoliado da ectocérvice (parte externa do colo do útero) com a espátula de Ayre e da endocérvice (parte interna do colo ou canal endocervical), por meio de escovinhas especiais de Da Paz.



**Figura- 5:** Coleta da colpocitologia oncótica (Papanicolaou)  
Fonte: Ministério da Saúde, 2000

Geralmente, considera-se a obtenção do esfregaço cervical como um procedimento simples e de fácil execução, o que não é verdade (QUEIROZ, 2001). A ectocérvice é constituída por um epitélio escamoso pluriestratificado ou pavimentoso e a endocérvice por epitélio cilíndrico glandular ou colunar. A junção desses dois epitélios é dita como junção escamo-colunar (JEC). Desde que a maior parte das lesões pré-malignas e malignas tem origem na JEC (cerca de 80%), se o esfregaço contiver quantidades adequadas de células escamosas e metaplásicas e endocervicais, a probabilidade de que células atípicas estejam presentes na amostra é maior. A importância da coleta adequada da zona de transformação (ZT) inteira tem sido exaustivamente apontada na literatura.

Os problemas com a colpocitologia residem em três grandes aspectos: subjetividade (confiabilidade de resultados entre diferentes observadores); índices de falsos negativos (20 a 30%) e não otimização de recursos pelos programas de prevenção e rastreamento. Vale salientar que isso não ocorre única e exclusivamente em virtude da leitura da lâmina, mas, por

todas as etapas que envolvem o exame, desde a coleta, fixação, coloração, leitura e finalmente, interpretação (DÔRES, 2000).

É aparente o elevado número de resultados falsos positivos que variam em diferentes revisões, entre 10 a 30%. Todavia, parece que o maior problema reside nas percentagens de resultados falsos negativos, pois variam em diferentes estudos, entre 20 a 30%.

Para Dôres (2000); Queiroz (2001); Neto (2001) e Pereyra et al. (2002), enquanto as anormalidades severas ou lesão de alto grau (HSIL - segundo classificação de Bethesda) correlacionam-se muito bem com a histologia, as atipias menores e aquelas consideradas lesões de baixo grau (LSIL) são confusas em sua interpretação. Frequentemente não se observa precisão diagnóstica, onde certo número de lesões de baixo grau terá anormalidades de alto grau comprovadas pela histologia.

Indiscutivelmente, desde a sua introdução como método de rastreamento, a CO tem sido de grande valor na redução da mortalidade por câncer de colo uterino. Isso, na verdade, ocorreu somente em países que instituíram sérios e ininterruptos programas de prevenção. Na Finlândia, por exemplo, reconhecida por ter o programa mais organizado, os resultados apareceram depois de dez anos de sua implantação (DÔRES, 2000).

Uma meta-análise realizada por Fahey et al. (1995) que selecionou 59 artigos relevantes publicados no *MEDLINE* no período de 1984 a 1992 com relação aos parâmetros diagnósticos da CO com resultado de NIC I, NIC II e câncer que tiveram o exame histológico como padrão ouro, apresentou variação de 11 a 99% para a sensibilidade, 14 a 97% para a especificidade, TFN de 1 a 89% e TFP de 3 a 86%. Já a revisão sistemática realizada por Nanda et al. (2000) que foram selecionadas 97 publicações sobre a CO, tendo como padrão ouro tanto o exame histológico como a colposcopia em várias bases de dados, apenas de literatura inglesa até outubro de 1999, apresentou as seguintes variações: 30 a 87% para a sensibilidade, 86% a 100% para a especificidade, TFN de 13 a 70% e TFP de 0 a 14%.

Pinho e Mattos (2002) avaliaram a acurácia diagnóstica da CO na detecção de lesões cervicais pela comparação citohistopatológica de 373 pacientes atendidas no Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-SP, em que a taxa bruta de concordância foi de 65,1%. A sensibilidade foi elevada (96%), no entanto, a especificidade foi baixa (51,5%), resultando em 48,4% de falsos positivos e 4% de falsos negativos.

Os valores preditivos positivos e negativos encontrados na população estudada foram elevados, 85% e 82% respectivamente, quando o critério utilizado para estabelecer um

resultado positivo foi a presença de alteração epitelial. Concluíram, então, que o teste de escolha para programas de rastreamento de câncer cervical na população feminina é um exame altamente sensível. Mas, para garantir a acuidade diagnóstica do teste de Papanicolaou são essenciais atividades de controle de qualidade nos laboratórios, tanto do procedimento colpocitológico quanto histopatológico, pois permitem o êxito na detecção precoce e no tratamento das lesões cervicais.

No município de Naviraí – MS, avaliou-se uma amostra populacional de 2.278 mulheres, estendida a todas as faixas etárias, incluídas no rastreamento proposto pelo Programa Nacional de Combate ao Câncer do Colo do útero (PNCC). As mulheres em estudo foram submetidas ao exame de colpocitologia e quando apresentaram alterações celulares procedeu-se a colposcopia com biópsia dirigida e posterior avaliação anátomo-patológica. A escolha da citologia oncótica, como único método de rastreamento no PNCC, permitiu elevados índices de falsos negativos (27,3%) e de falsos positivos (12,5%) (NETTO et al., 2001).

Segundo Queiroz (2001), os testes falsos negativos podem ser classificados em três categorias:

1. Sem células diagnósticas - erro na amostragem;
2. Células que não foram vistas - erro de leitura e
3. Células interpretadas erroneamente - erro de interpretação.

Lesões pequenas ou inacessíveis podem ser perdidas na coleta, fator que influencia a taxa de falso negativo. É muito difícil se determinar a taxa de falso negativo (FN) no exame citológico, pois mulheres com diagnóstico negativo farão intervalos maiores para repetir o exame e não terão confirmação histológica. Já os achados citológicos falsos positivos (FP) podem ser determinados mais fácil e corretamente porque a mulher é geralmente acompanhada e encaminhada a novas investigações como colposcopia e biópsia (estudo histológico).

As taxas de FN variaram entre 1,5 a 50%, sendo a média 20%. Cerca de 70 a 80% desse FN são decorrentes de erro na amostragem. A ausência de células endocervicais, a não ser quando é explicada satisfatoriamente, deve ser considerada como um sinal de alarme para potencial resultado FN.

Existem três principais fatores que influenciam a presença de células endocervicais na amostra:

1) influência hormonal no epitélio cervical: idade, paridade, gravidez, uso de anticoncepcional hormonal e o dia do ciclo menstrual são fatores apontados;

2) o profissional que realiza a coleta: o pessoal não qualificado para fazer a coleta aumenta o número de FN, uma vez que, o preparo dos esfregaços é de grande importância, o qual pode influenciar até na acurácia da leitura e interpretação final;

3) instrumento de coleta: os melhores resultados são alcançados com espátula /escova ou com outros instrumentos que alcançam o canal endocervical, como o cytopick.

Estudos têm mostrado que mesmo após uma ótima coleta, apenas 18% do total das células colhidas alcançam a lâmina – erro de transferência. Os instrumentos de coleta, por si mesmos, podem ser fonte dos resultados FN.

Outro estudo de caso-controle verificou, no escrutínio de rotina, que fatores relacionados com adequabilidade da amostra, padrão celular e critérios citomorfológicos estavam associados ao FN dos exames citopatológicos. Concluiu-se que a maioria dos fatores associados à liberação de um resultado FN é dependente das condições e técnicas de coleta de material, pois, em grande parte, a lesão pode não estar adequadamente representada no esfregaço. Ademais, fatores obscurecedores como sangue e processo inflamatório também podem prejudicar a análise. Quanto às alterações citomorfológicas, a cromatina fina foi a característica que apresentou maior risco para resultados FN (FRANCO et al., 2006).

A CO é um teste subjetivo com variações no diagnóstico, dependentes da interpretação entre os citopatologistas, e as taxas de falsos negativos, geralmente aceitáveis para maioria dos laboratórios, encontram-se entre 20-25% (STOLER et al., 2001).

### **2.5.2 O Teste de Schiller ou Inspeção Visual com Lugol (IVL)**

O teste de Schiller consiste na embrocação do colo uterino e da vagina com solução de Lugol e Gram modificada na seguinte proporção: iodo metalóide 2g, iodeto de potássio 4g e água fervida (ou filtrada) 100ml (RAMOS, 1998; SANKARANARAYANAN, 2002). Ocorre então uma reação macro-histoquímica entre a solução de lugol (usado na concentração de 1 a 3%) e o glicogênio existente no citoplasma das células das camadas superficiais e intermediárias do epitélio pavimentoso da ectocérvice e vagina em que essas têm a propriedade de impregnarem-se pelo iodo contido na solução.

Em condições normais, o lugol, contendo iodo, é captado pela célula do epitélio pavimentoso estratificado cervical e adquire uma coloração marrom escura, semelhante àquele da solução. Nesse caso, o teste de Schiller é considerado negativo (prova de iodo positiva) (DREZETT et al., 1996; RAMOS, 1998; SANKARANARAYANAN, 2002).

Entretanto, as regiões com células não diferenciadas relatadas por Wanburg (1926) ou atípicas por Schiller (1928) não apresentam tal reação e consequentemente não mantêm a coloração inicial observada, pois geram nítido contraste ao assumirem coloração amarelo-palha ou amarelo-nacarada com bordas bem marcadas, delimitadas pelo epitélio de cor marrom-escuro. Nesse caso, o teste é positivo por apresentar áreas desprovidas de iodo (prova iodo negativo).

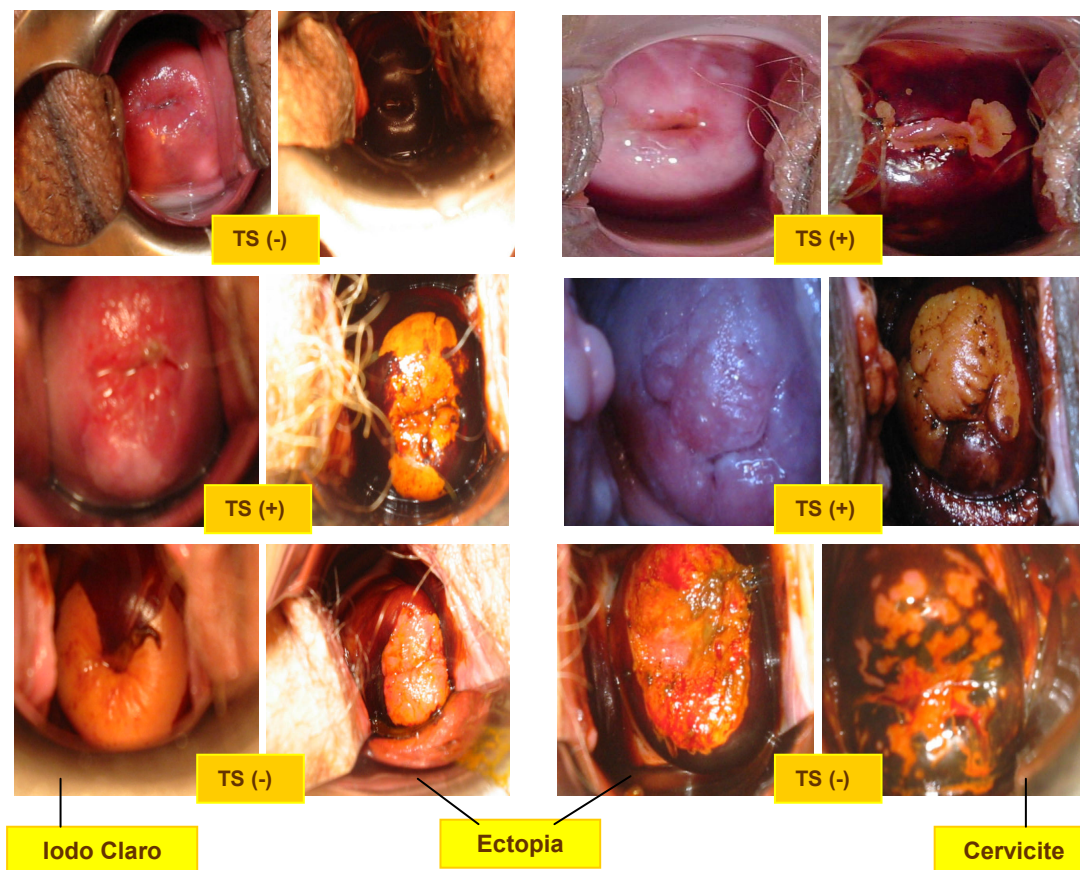
A intensidade da coloração adquirida pela cérvix no teste de Schiller normal pode ser variável em função da quantidade de glicogênio existente no epitélio. Nas mulheres menopausadas, o déficit estrogênico e a perda das camadas superficial e intermediária do epitélio pavimentoso, com o passar do tempo, determinam um menor nível de glicogênio, levando a uma captação mais tênue do lugol. Nessas situações, é comum a utilização do termo "iodo claro", o qual deve ser interpretado pelo observador como um teste de Schiller negativo (RAMOS, 1998). Um fenômeno semelhante ocorre nos processos inflamatórios do colo uterino, dependendo da intensidade do mesmo, zona de epiteliação imatura, erosão e pseudoerosão, cisto de Naboth, endometriose, ulceração, necrose, colpites intensas, presença de sangue, os quais geram o falso positivo.

Ao redor do orifício externo cervical quando da reação com o lugol, o epitélio glandular ou colunar apresenta tonalidade alaranjada e bordas menos precisas, pois as células apresentam pouca quantidade de glicogênio (Figura 6). O teste de Schiller não é, então, patognomônico de áreas displásicas (atípicas) ou câncer, apenas correlaciona áreas não impregnadas pelo iodo que devem ser checadas pela colposcopia por serem suspeitas de alguma anormalidade.

Estudo realizado por Mendes (1991), na Unidade de Saúde de Serra Talhada - PE, utilizou o teste de Schiller em associação com a citologia oncótica como triagem para estudo colpo-histológico a fim de diminuir o índice de falso negativo, o qual pode ser verificado quando se aplica algum dos métodos isoladamente.

Observou-se que, de 1.121 mulheres examinadas, dez (0,9%) apresentaram resultados citopatológico positivos e diagnóstico compatível com lesão pré-neoplásica, contudo, ao se

utilizar a rotina proposta, foram encontradas vinte e três mulheres (2,0%) com diagnóstico compatível com lesões pré-neoplásicas cervicais. Concluiu-se então que houve mais de 50% de resultados falsos negativos da colpocitologia oncótica.



**Figura - 6** Interpretação do teste de Schiller

Heatley (1995) conduziu uma pesquisa, no departamento de patologia da *University of Sheffield Medical School*, cujo objetivo era o de decidir quais áreas deveriam ser selecionadas para exames histopatológicos de cinquenta espécimes de cones cervicais, pela aplicação do teste de Schiller. Após a realização do teste, as imagens foram fotografadas e arquivadas para posterior comparação com a presença ou ausência de neoplasias intra-epiteliais cervicais ou doença invasiva no exame histológico.

Observou-se que em 84% dos casos, o teste de Schiller teve correlação com a presença ou ausência de neoplasias intra-epiteliais cervicais, mas, em três casos (3%) o resultado foi falso positivo e em outros três, falso negativo (3%). Os falsos negativos estavam relacionados com lesões localizadas no canal endocervical.



Drezett et al. (1996) avaliaram 379 mulheres com teste de Schiller positivo, as quais foram atendidas pelos serviços de tocoginecologia e colposcopia do Centro de Referência da Saúde da Mulher e de Nutrição, Alimentação e Desenvolvimento Infantil da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Em todos os casos, foram realizadas a colpocitologia oncótica, colposcopia e, quando indicado, o estudo histopatológico da cérvix.

A citologia oncótica foi positiva para lesão intra-epitelial (baixo e alto graus) em vinte e quatro casos (6,4%). O exame colposcópico foi normal em 60 casos (15,8%) e orientou 201 biópsias. Dessas, o estudo histológico revelou 99 lesões intra-epiteliais de alto ou baixo grau (26,1%) e em outras 100 (26,3%) encontrou-se patologia cervical benigna: cervicite por HPV, cervicite crônica, pólipos endocervicais e endometriose. Em um caso, a biópsia foi compatível com carcinoma epidermóide invasor (0,26%).

A incidência de lesões precursoras do câncer cervical foi quatro vezes maior no exame histológico quando comparado à colpocitologia oncótica. Nesse estudo, o teste de Schiller apresentou cerca de 15,8% de falsos positivos, sendo, porém, impossível o cálculo da taxa de falsos negativos uma vez que a amostra foi constituída somente pelos exames de teste de Schiller positivo. Os resultados sugerem que o teste de Schiller seja um importante método de “screening” (seleção) para a realização dos exames colposcópico e, durante os exames ginecológicos ou coleta da colpocitologia oncótica, pois pode contribuir com o programa de prevenção e controle do câncer do colo uterino.

A facilidade, a rapidez de execução e a inocuidade, associadas ao baixo custo, já que a leitura é feita a olho nu, tornaram esse teste um elemento importante dentro dos programas de detecção precoce e prevenção do câncer do colo uterino. É aconselhada a realização do mesmo em todo exame ginecológico (PINOTTI e TEIXEIRA, 1987). Entretanto, observa-se a diminuição de seu emprego pelos ginecologistas, especialmente após a introdução proficiente da colposcopia. Esse exame, por sua vez, utiliza o teste de Schiller como contraprova, o qual faz parte de um dos tempos do exame colposcópico (DREZETT et al., 1996).

Os dez estudos transversais realizados pela *Alliance for Cervical Cancer Prevention (ACCP)* envolveram 49.080 mulheres com o objetivo de avaliar a acurácia da inspeção visual com o lugol (IVL) ou teste de Schiller, em detectar neoplasias cervicais e lesões precursoras nos seguintes países: Burkina Faso, Guiné, Índia, Laos, Mali, Mauritânia, Nigéria e República do Congo (SANKARANARAYANAN et al., 2004).

Todas as mulheres foram investigadas pela colposcopia com biópsia dirigida, para diagnóstico final, dependendo da anormalidade encontrada. Um total de 938 (1,9%) mulheres apresentou lesão de alto grau (NIC II e NIC III) e 231 (0,47%) tiveram diagnóstico de câncer invasor. No geral, os valores dos parâmetros diagnósticos encontrados para a detecção de lesão intra-epitelial de alto grau e câncer invasor foram: sensibilidade de 92,2% (IC95% 90,5-93,7); especificidade de 85,4% (IC95% 85,1-85,7); valor preditivo positivo de 13,3% (IC95% 12,5-14,0) e valor preditivo negativo de 99,8% (IC95% 99,7-99,8).

As variações da sensibilidade e da especificidade para o teste de Schiller entre esses dez estudos foram de 77,8-98% e 73,0-91,3%, respectivamente. Não houve reação adversa ao lugol relatada pelas mulheres estudadas nesses países. Os resultados indicaram que o teste de Schiller ou IVL é mais sensível que a inspeção visual após aplicação do ácido acético (IVA), mas, os resultados necessitam ser reaplicados e comparados em outros lugares.

### 2.5.3 Colposcopia

Foi introduzida, idealizada por Hans Hinselmann em 1925 e difundida, principalmente no nosso meio a partir da década de 1960. É uma palavra de origem grega que significa literalmente “inspeção da vagina”. Inclui a visualização do trato genital inferior (vulva e região perineal, inclusive ânus, vagina, colo uterino e fundo de saco de Douglas) antes e após a aplicação da solução de ácido acético sob magnificação com lentes de vários aumentos e com foco de luz apropriado - o colposcópio.



**Figura - 7:** Tipos de Colposcópio

A difusão e a adoção dessa técnica são essencialmente atribuídas às suas vantagens: baixo custo, segurança, curta duração, facilidade e agilidade, que podem combinar diagnóstico e tratamento numa única visita (KYRGIU et al., 2006). A maior contribuição e utilização da colposcopia reside na possibilidade de direcionar a biópsia das áreas suspeitas e quando se fornece uma amostra mais significativa para estudo histológico (DREZETT et al., 1996 e KYRGIU et al., 2006).

Entretanto, o uso indiscriminado da associação da colposcopia com todo teste de Papanicolaou tornaria qualquer programa de prevenção economicamente inviável, além de ainda ser realizado em nível secundário ou terciário de complexidade do Sistema Único de Saúde, haja vista requererem-se equipamentos e profissionais especializados (PINOTTI e TEIXEIRA, 1988; INCA, 2006).

A colposcopia não é um teste de diagnóstico absoluto, dependente da variabilidade interobservador e, comumente, acontecem resultados inconclusivos decorrentes de junção escamo colunar (JEC) não visualizada; limite superior não preciso da zona de transformação, inflamação ou atrofia intensos e não visualização do próprio colo uterino. Achados sutis ou discretos (uma simples infecção pelo HPV) ou mesmo normais, como no caso das alterações metaplásicas, muitas vezes, requerem biópsias ou excisão da zona de transformação para diagnóstico histológico (KYRGIU et al., 2006).

Em um grupo de 2.100 mulheres estudadas por Massad e Collins (2003), a acurácia da colposcopia e a concordância com o exame histológico foram de 37% dos casos e de 75% com relação ao grau da lesão, respectivamente.

Já em outro amplo estudo retrospectivo envolvendo 84.244 mulheres, realizado na Inglaterra, a acurácia colposcópica apresentou-se melhor e antecipou o diagnóstico com relação à severidade da lesão cervical. Nos casos em que a impressão colposcópica foi de alto grau ou câncer, a histologia confirmou tais achados em 85% dos casos, e, nos 15% restantes foram detectadas anormalidades benignas ou lesões intra-epiteliais escamosas de baixo grau. Entretanto, em decorrência das limitações de estudos de natureza retrospectiva, alarmantemente, nos casos de alterações colposcopicamente benignas (metaplasias), o exame histológico identificou lesões intra-epiteliais escamosas de alto grau em 9% e câncer invasivo em 3% (BENEDET et al., 2004).

Em suma, a colposcopia é um excelente teste secundário para patologias cervicais em mulheres com anormalidades citológicas, mas, não como instrumento para o *screening*

primário. Ela tem como função estabelecer a topografia e determinar o local mais suspeito para se realizar a biópsia colposcopicamente dirigida, inclusive nos tratamentos destrutivos, melhorando, desse modo, a acurácia do exame histológico e também o planejamento efetivo do tratamento.

Assim, concluiu-se que a colposcopia não é um teste diagnóstico e não pode substituir a confiável avaliação histológica (KYRGIU et al., 2006).

#### **2.5.4 Anátomo-patológico (padrão ouro)**

A avaliação da acurácia de um teste baseia-se na sua relação com um meio para saber se a doença está ou não realmente presente, ou seja, um indicador mais fiel da verdade, geralmente referido como “padrão ouro” (*gold standard*, teste padrão). São testes relativamente elaborados, caros ou arriscados como a biópsia, a exploração cirúrgica e a autópsia (FLETCHER et al., 2003).

O exame histopatológico ou anátomo-patológico (AP) baseia-se no critério morfológico arquitetural e celular do tecido a ser examinado, obtido por fragmentos via biópsias ou mesmo, por toda a área ou órgão retirado em procedimentos de natureza cirúrgica. É considerado o padrão ouro de diagnóstico morfológico pela literatura médica (STIVAL et al., 2005).

O colo uterino consiste em uma combinação de tecidos fibroso, muscular e elástico, com predomínio do primeiro. O músculo representa aproximadamente 15% do tecido e se localiza sobre toda a endocérvice, quase desprovida de fibras musculares lisas. A superfície é lisa e de coloração rosada quando recoberta por epitélio escamoso, que se constitui em um filtro translúcido. O orifício externo tende a estar cheio de muco de consistência variável, dependendo da fase do ciclo menstrual (De PALO et al., 2002).

A ectocérvice é recoberta por epitélio estratificado não queratinizado (epidermóide ou malpighiano) em continuidade com o epitélio vaginal e se une com o epitélio colunar na denominada junção escamo-colunar (JEC) ou escamo-cilíndrica, com 0,5 mm de espessura.

Tal epitélio é formado por cinco zonas ou camadas diferentes, as quais sofrem uma maturação da profundidade até a superfície, caracterizando-se por um aumento do citoplasma e pela diminuição dos nucléolos. As camadas são:

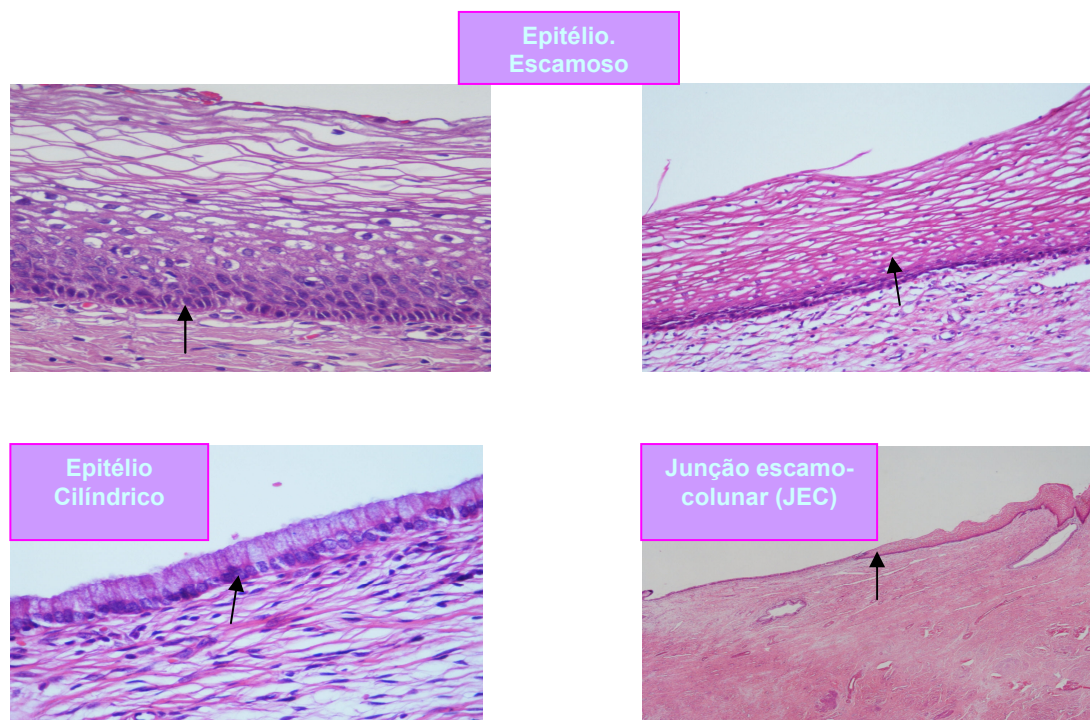
- basal (zona 1): formada por uma pequena fileira de células elípticas que formam uma barreira ao longo da membrana basal, responsáveis pela renovação contínua das células epiteliais;
- parabasal (zona 2): composta por três a quatro fileiras de células de aspecto semelhante à anterior, porém de maior tamanho;
- intermediária (zona 3): composta por cinco a seis fileiras de grandes células poliédricas, unidas entre si, com núcleo pequeno e citoplasma abundante, que contém grande quantidade de glicogênio;
- de condensação (zona 4): pode ser difícil de se identificar; é composta por células poliédricas, concentradas de maneira densa com grânulos querato-hialinos e
- a camada superficial (zona 5): formada por seis a oito fileiras de células com abundante citoplasma e núcleo picnótico, a qual pode sofrer processo de queratinização.

Embaixo do epitélio escamoso identifica-se uma rede de fibras de reticulina que forma a membrana basal, pois separa o epitélio escamoso do estroma subjacente, composto por tecido conjuntivo fibroso e vasos sanguíneos.

A endocérvice é um canal de aspecto fusiforme; mede 3 cm de comprimento, 8 mm de diâmetro e faz a comunicação entre a cavidade uterina e a vagina. É recoberta por epitélio colunar (glandular), composto por uma camada de células cilíndricas mucosecretoras. Os núcleos, arredondados ou ovais, estão situados no terço inferior da célula a qual se apresenta com um grande citoplasma. Além dessas células secretoras de muco existem algumas ciliadas, cuja função principal está relacionada com a mobilidade do muco.

A estrutura básica do canal endocervical é a vilosidade, cuja forma é ovóide com 0,15 - 1,5 mm de diâmetro. Cada vilosidade apresenta uma alça capilar facilmente identificável, que se separa das vilosidades adjacentes pelas criptas.

Na altura da JEC, entre a camada de células colunares e a membrana basal, situam-se as células de reserva, as quais apresentam aspecto cubóide com um grande núcleo e escasso citoplasma. Dispostas de maneira especial, não são normalmente visualizadas, a partir das quais pode ocorrer o processo de regeneração da mucosa. As células de reserva podem se transformar em células colunares ou escamosas que, em condições apropriadas, multiplicam-se e produzem a denominada hiperplasia das células de reserva.



**Figura - 8:** Histologia do colo uterino

Fonte: Laboratório Macro & Micro, Florianópolis-SC, 2006

### 2.5.5 Inspeção visual do colo uterino

Segundo Sankaranarayanan (2002), as dificuldades técnicas e financeiras na organização de programas de rastreamento do câncer cervical com a citologia, em países menos desenvolvidos, têm estimulado o interesse em avaliar alternativas com baixa tecnologia na abordagem em relação a esse *screening*, baseando-se na inspeção visual do colo uterino. Quatro maneiras de inspeção visual para a detecção precoce das neoplasias cervicais têm sido consideradas:

1. Visualização do colo uterino sem aplicação de ácido acético por profissionais da saúde, vastamente conhecida como inspeção visual a “olho nu” (IVON);
2. Inspeção visual da cérvix após aplicação de ácido acético a 3-5% (IVA);
3. Inspeção visual após aplicação de ácido acético usando aparelhos de magnificação (IVAM) e
4. Inspeção visual após a aplicação de lugol (IVL ou teste de Schiller) - já descrita no item 3.10.2.

#### **2.5.5.1 Inspeção visual a “olho nu” (IVON)**

Esse método de inspeção, que utiliza apenas a visualização do colo uterino através do espéculo vaginal por profissionais da saúde, tem sido muito utilizado e estudado na Índia. Os resultados desses estudos indicaram que a IVON apresenta uma baixa sensibilidade e especificidade para detectar as neoplasias cervicais, particularmente as lesões precursoras do câncer cervical (SANKARANARAYANAN, 2002).

#### **2.5.5.2 Inspeção visual com ácido acético (IVA)**

O teste de Inspeção Visual com Ácido Acético (IVA) consiste na embrocação de todo o colo e vagina com chumaço de algodão embebido em ácido acético a 5%, que tem a propriedade de coagular as proteínas presentes em abundância na membrana celular, núcleos e citoplasma quando existem alterações atípicas nas células do epitélio escamoso, conferindo a esse aspecto opaco, enquanto o epitélio normal permanece sem alterações, translúcido, sem mascarar o tecido conjuntivo subjacente (DE PALO et al., 2002; SANKARANARAYANAN, 2002).

Após um minuto e com auxílio de foco clínico comum direcionado para a abertura do especulo, todo o colo é inspecionado em busca de lesões acetorreativas. É considerado como teste positivo, quando ocorre o aparecimento de qualquer lesão com uma coloração esbranquiçada, opaca ou brilhante, plana ou sobrelevada, de aspecto verrucoso ou não; e negativo quando o colo uterino permanece com sua coloração normal- rósea, lisa e uniforme (DE PALO et al., 2002; SANKARANARAYANAN, 2002; CORDEIRO et al., 2005).

A IVA tem sido avaliada por vários estudos transversais na China, Índia, Zimbábue, e África do Sul, cujos resultados indicam uma sensibilidade semelhante à da CO para detectar lesões intra-epiteliais cervicais de alto grau e câncer invasor, mas a especificidade apresenta-se menor (SANKARANARAYANAN, 2002).

Nesses estudos, as médias da sensibilidade e especificidade para detectar lesões de alto grau ou mais severas foram 76,5% e 80,2%, respectivamente, quando comparados com os valores desses parâmetros pela CO que foi de 75% (44,3 - 100%) para a sensibilidade e 90,7% (87,7 - 94,8%) para a especificidade. As mesmas características são descritas para a inspeção visual com ácido acético com magnificação de 2 a 4 vezes (IVAM).

<b>Autor</b>	<b>n</b>	<b>S</b>	<b>E</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>
MEGEVAND et al. (1996), África do Sul	2426	64,5%	97,3%	23,3%	99,5%
SANKARANARAYANAN et al. (1998), Índia	2955	90,2%	92,2%	17,0%	99,8%
SANKARANARAYANAN et al. (1999), Índia	1268	95,8%	67,9%	15,0%	99,6%
UNIVERSITY OF ZIMBABWE/JHPIEGO (1999)	2130	76,7%	67,4%	18,6%	96,3%
DENNY et al. (2000), África do Sul	2922	67,4%	83,3%	10,9%	98,8%
BELINSON et al. (2001), China	1997	70,9%	74,3%	11,1%	97,6%
DENNY et al. (2002), África do Sul	2703	69,8%	79,3%	12,9%	96,3%

S = sensibilidade; E = especificidade; VPP = valor preditivo positivo; VPN = valor preditivo negativo

**Figura- 9:** Estudos sobre a IVA de 1996 a 2002

Fonte: SANKARANARAYANAN, R., 2002

Estudo realizado em uma unidade de saúde da rede pública de Recife - PE, por Cordeiro et al, (2005), objetivou estimar a validade da IVA no rastreamento das neoplasias intra-epiteliais cervicais (NIC) e lesões induzidas por HPV ao compararem o desempenho dessa com os da colpocitologia e colposcopia, tendo como padrão ouro o anátomo-patológico da biópsia cervical. Quando qualquer um dos três exames apresentasse resultado anormal, as mulheres eram consideradas como positivas e, foram assumidas como verdadeiras negativas, aquelas que apresentaram resultado negativo nos três testes (CO, IVA, colposcopia).

No total, 893 mulheres com idades entre 18 a 65 anos, em que mais de dois terços pertenciam às classes sociais menos favorecidas (D e E), participaram do estudo. Dessas, 303 foram biopsiadas e o exame histológico foi anormal em 24 (2,7%); a IVA foi positiva em vinte e duas mulheres, conferindo-lhes uma sensibilidade de 91,7%; a especificidade de 68,9%; o valor preditivo positivo de 7,5% e o valor preditivo negativo de 99,7%.

A sensibilidade e a especificidade dos testes estão provavelmente superestimadas, já que os possíveis casos verdadeiros positivos no padrão ouro e negativos em todos os outros métodos utilizados como rastreio são desconhecidos e, portanto, computados equivocadamente no cálculo dos indicadores de validade. Houve uma fraca concordância



entre os resultados da IVA e da colpocitologia ( $Kappa= 0,02$ ) e excelente concordância com os da colposcopia ( $Kappa= 0,93$ ).

Nos últimos cinco anos na área de abordagens alternativas como a IVA, tem sido observado um progresso significativo, a qual tem demonstrado ser um teste promissor para detecção e melhora da eficácia na redução da incidência e mortalidade por câncer cervical. Parece ser também uma valiosa arma para implementação de programas de rastreamento em países menos desenvolvidos (SANKARANARAYANAN, 2002).

Segundo a Agência Internacional de Pesquisas em Câncer (IARC) da Organização Mundial da Saúde (2005), outras abordagens de baixa tecnologia, tais como a IVA e suas variações (IVIL - teste de Schiller) são consideradas promissoras em países em desenvolvimento onde os recursos para citopatologia não são adequados ou não existem.

### 2.5.6 Citologia cervical em meio líquido

A citologia cervical em meio líquido tem sido proposta por autores como Dupree et al. (1998) como o método mais moderno e eficaz no rastreamento do câncer do colo uterino (ANSCHAU e GONÇALVES, 2006). Nessa citologia, a amostragem cervical é semelhante à convencional. Entretanto, a fim de diminuir a presença de artefatos, a amostra citológica é dispersa em uma suspensão líquida à base de metanol que, depois de centrifugada, passa por um filtro. A citologia é obtida da suspensão e preparada em uma monocamada finíssima com a preservação da estrutura morfológica das células.

Existem diferentes metodologias de citologia em meio líquido disponíveis como: a *ThinPrep*, a *Autocyte Prep*, *DNACitoliq*, *EasyPrep*, *Cytoscreen*, *MonoPrep*, *Surepath*, *Cytospin* e *Cytorich*. Apesar do grande número de citologias em meio líquido, poucos estudos comparam as diferentes metodologias e a maioria dos trabalhos analisa somente a *ThinPrep*.

Em 2003, o *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou, para uso clínico, um sistema de escrutínio automatizado – o *ThinPrep Imaging System*, no qual a análise da lâmina é feita por um *software* capaz de reconhecer a célula atípica, mas, não de classificá-la; assim, faz-se necessária a revisão pelo citotécnico ou citopatologista em microscópio desenhado especialmente para esse sistema. Estudos que comparam o escrutínio manual dos exames de CO com o sistema de automatização demonstraram uma variedade de benefícios, dentre eles a melhora na detecção de lesões intra-epiteliais, avaliação da adequabilidade do espécime,

detecção de anormalidades glandulares e impacto global na qualidade e produtividade laboratorial (MIYAURA, 2007). Com esse sistema, o citotécnico é capaz de avaliar aproximadamente o dobro de lâminas do seu habitual.

Abulafia et al. (2003) realizaram uma meta-análise a fim de identificar vinte e quatro trabalhos passíveis de análise da concordância entre a CO convencional e a CO em meio líquido. Foram considerados cinco níveis de diagnóstico da citologia como: negativa, alterações atípicas (ASCUS E AGUS), lesão intra-epitelial de baixo grau, lesão intra-epitelial de alto grau e carcinoma, a partir das duas metodologias, CO convencional e CO por meio líquido, cujos dados concordaram em 89% das vezes. Ao serem considerados dois níveis de diagnóstico - com alteração ou sem alteração - o percentual de concordância passou para 92%.

Nessa mesma meta-análise, os autores separaram dez artigos relacionados à análise dos valores da sensibilidade e especificidade. A sensibilidade geral encontrada para a CO convencional foi 68% e para a CO, por meio líquido, 76%. Com relação à especificidade, eles registraram 79% para a convencional e 86% para citologia em meio líquido. Contudo, apenas em dois estudos a diferença foi estatisticamente significativa em relação à sensibilidade e, para a especificidade, a diferença não se mostrou significativa na maioria dos casos.

Em um estudo randomizado controlado duplo cego, realizado em nove programas de *screening*, na Itália, com mulheres entre 25 e 60 anos, comparou a acurácia entre a CO convencional e a CO por meio líquido no *screening* primário do câncer cervical (RONCO et al., 2007). A amostra foi composta por 22.466 mulheres rastreadas com a CO convencional e por 22.708 por CO por meio líquido.

A sensibilidade relativa (SR) foi calculada para NIC I, NIC II ou mais, com cegamento na revisão histológica, e a citologia foi considerada positiva para as alterações de significado indeterminado e as de maior grau de severidade.

Observou-se que não houve aumento significativo da sensibilidade da CO por meio líquido para os casos de NIC II ou mais (SR= 1,17 com IC95% 0,87-1,56) e o VPP relativo também foi menor (0,58 com IC 95% 0,44-0,77) quando comparado com a CO convencional. A CO por meio líquido detectou mais NIC I (SR= 1,68 com IC 95% 1,40-2,02), principalmente, entre as mulheres entre 25 e 34 anos ( $p=0,00006$ ), porém, não conseguiu detectar mais NIC III (SR= 0,84 com IC95% 0,56-1,25).

Resultados semelhantes foram encontrados somente quando a citologia positiva foi considerada apenas as NIC I ou anormalidades mais severas. A frequência relativa de mulheres com resultados insatisfatórios foi menor com a CO por meio líquido.

A revisão da literatura realizada por Anschau e Gonçalves (2006) objetivou comparar o desempenho da CO em meio líquido com a CO convencional na detecção de patologias cervicais, e, concluiu que, no geral, o diagnóstico final dos dois métodos concorda, na maioria dos casos, onde os valores da sensibilidade e da especificidade tendem a ser semelhantes.

Ademais, o tempo médio de coleta é menor por amostra na CO líquida e, quando os exames são realizados por médicos experientes, tem-se um menor número de lâminas insatisfatórias em ambas as técnicas. A concordância interobservador foi boa para CO convencional e moderada para CO em meio líquido. Portanto, a citologia em meio líquido propicia mais custos diretos em comparação à convencional.

### **2.5.7 Testes biomoleculares**

A detecção direta de DNA do HPV constitui-se no método mais confiável para a identificação de vírus. Os procedimentos biológicos moleculares disponíveis estão descritos a seguir.

#### **2.5.7.1 Captura Híbrida (DNA-HPV)**

É um procedimento não isotópico, simples que utiliza quimioluminescência para detectar a presença de HPV e a quantificação de seu DNA. Um luminômetro mede a quantidade de luz gerada, que será proporcional à quantidade de DNA na amostra, cujos resultados são dados em, aproximadamente, quatro horas. É de fácil e rápida realização, pois detecta a presença do vírus a partir de 1pg de DNA (5.000 cópias dos genomas de HPV) (DE PALO et al., 2002).

O referido teste identifica, por meio de sequência de DNA em região específica do genoma viral, os tipos classificados como de baixo risco oncogênico ou Grupo A (6, 11, 42, 44, 70 e 73) presentes, principalmente, nas verrugas genitais ou condiloma acuminado, e os tipos classificados como de alto risco oncogênico ou Grupo B (16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68), associados às lesões intra-epiteliais cervicais e câncer.

Conclui-se, portanto, que os subtipos supracitados estão correlacionados com o seu tropismo tecidual e com o seu potencial oncogênico. Existem, atualmente, dois métodos de Captura Híbrida: o “I”, que detecta HPV de baixo e alto risco e o “II”, que detecta apenas o HPV de alto risco (DA SILVA, 2006). Ambos fornecem também a carga viral para cada grupo. O teste Captura Híbrida I, hoje, é reconhecido como impróprio na prevenção de neoplasias e foi aprovada recentemente pelo *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos da América a utilização da Captura Híbrida II em conjunto com a Colpocitologia, na prevenção do câncer cervical.

Arbyn et al. (2006), revisaram algumas meta-análises publicadas recentemente a respeito de três possibilidades clínicas para aplicação da captura híbrida II (DNA-HPV teste): na triagem de mulheres com anormalidades citológicas suspeitas/indeterminadas (ASCUS) ou de baixo grau; no prognóstico do resultado da terapêutica após tratamento de lesões intra-epiteliais cervicais e por último, no rastreamento (*screening*) primário do câncer e das lesões pré-cancerosas. Evidências consistentes foram observadas em relação a triagem do HPV com o teste de captura híbrida II que apresentou melhor acurácia (sensibilidade significativamente maior (92,5-95,6%), especificidade igual (59,3 - 62,5%)) do que a repetição da CO na triagem de mulheres com alterações citológicas indeterminadas (ASCUS).

Quando a triagem foi realizada em casos de LIEBG, o teste DNA-HPV II não apresentou sensibilidade significativamente maior (97-97,2%), mas, uma especificidade significativa e menor (21,6-28,6%) quando comparada com a repetição da CO. Após o tratamento das lesões cervicais, o teste para HPV detectou facilmente doença residual ou recorrência de neoplasia intra-epitelial cervical com uma melhor sensibilidade (94,4%) e especificidade (67-100%) do que o seguimento com a CO.

No rastreamento primário, ao se utilizar a captura híbrida II (a sensibilidade variou de 89-97,9% e a especificidade de 87,5-91,3%), foram detectados 23% mais LIEAG (IC 95%: 13-23%) e câncer quando comparados à CO, cujos resultados foram ASCUS e LIEBG, contudo 6% (IC 95%: 4-8%) menos específicos.

A combinação da captura híbrida II com a CO no rastreamento primário apresentou sensibilidade de 99,2% e especificidade de 87,3%. Concluiu-se então que existem evidências suficientes para recomendar o DNA-HPV teste por captura híbrida II na triagem de mulheres com atipias citológicas e no seguimento após tratamento das lesões intra-epiteliais cervicais.

Nos Estados Unidos da América, recentemente, evidências e reconsiderações têm resultado na aprovação da combinação CO e captura híbrida II como rastreamento primário em mulheres com idade superior a trinta anos. Entretanto, na Europa, a CO como *screening* ainda permanece como método padrão no rastreamento do câncer cervical. As políticas de rastreamento nos países da união européia serão baseadas nos resultados longitudinais de estudos randomizados de base populacional em andamento (CUZICK et al., 2006).

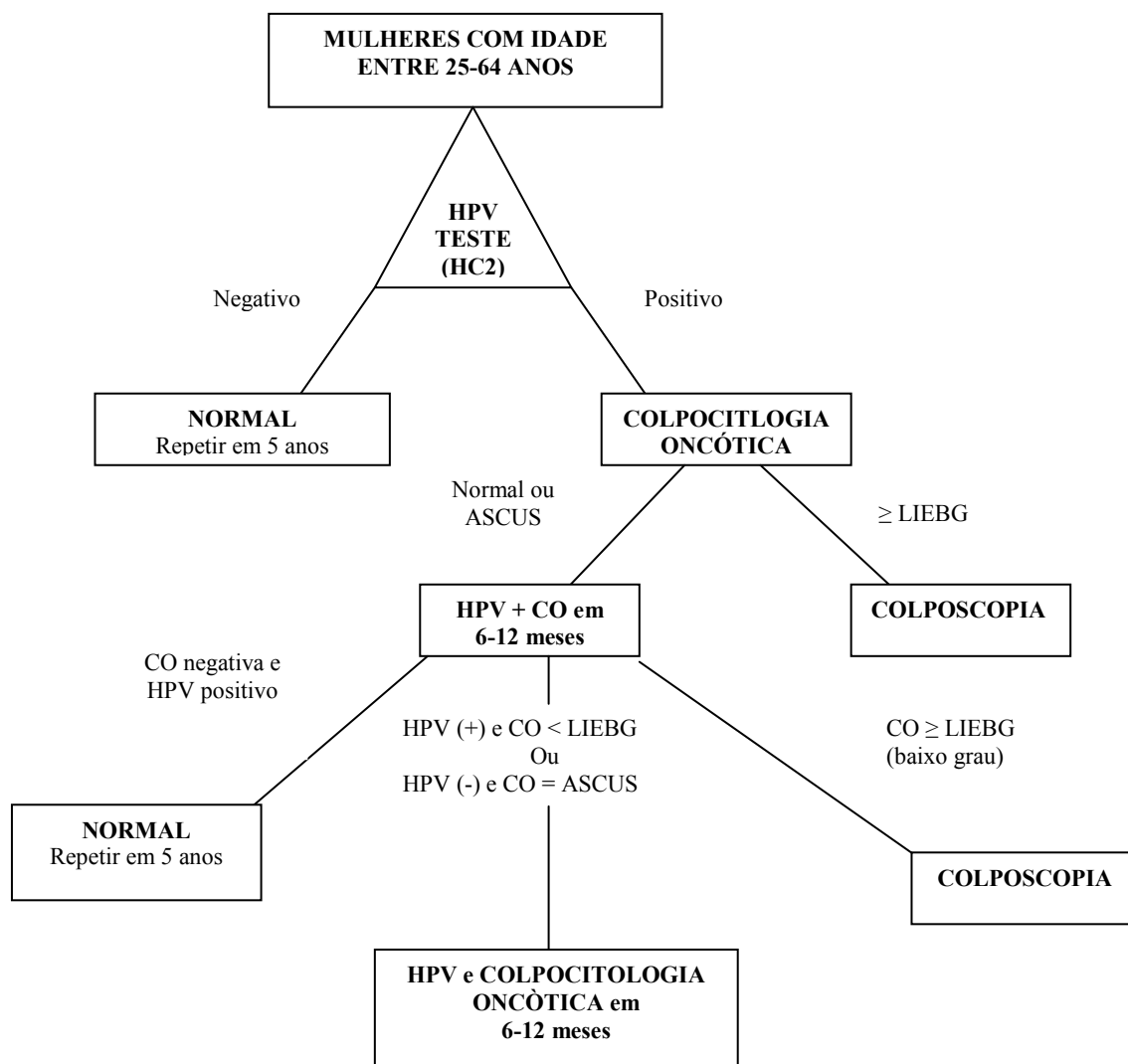
Embora os testes biomoleculares para identificação do HPV tenham demonstrado uma elevada sensibilidade e uma especificidade um pouco menor do que a CO, ainda existem discussões a respeito de qual seria a melhor maneira para utilizá-los no rastreamento primário.

Em países onde a CO é de boa qualidade, torna-se interessante a possibilidade do uso do teste para HPV como modalidade exclusiva para o rastreamento primário, reservando-se a CO para a triagem de mulheres com resultado HPV positivo.

Em países com menor estabilidade financeira e infra-estrutura, no entanto, o uso exclusivo do teste para HPV também poderia ser atrativo, pois, além de rápido e simples, possibilita tratamento imediato, fato que reduziria o número de consultas e proporcionaria uma melhor utilização dos recursos limitados aos programas de prevenção. Várias propostas para lidar com a baixa especificidade desse teste estão sendo investigadas. Essas incluem a tipagem do HPV com diferentes estratégias na condução dos casos onde o HPV identificado for o subtipo 16, 18 e 45; uso da carga viral para excluir infecção ativa quando diante de LIEAG ( $\geq$  NIC II) e marcadores de lesões proliferativas (oncoproteínas, o RNAm e os marcadores de ciclo de células).

Embora alguns autores tenham proposto o teste de DNA para HPV como complemento para triagem citológica, o grande fator limitante das metodologias moleculares é o custo elevado, tornando-as inviáveis para o exame de grandes populações, para programas governamentais de saúde ou como procedimento rotineiro em serviços de saúde privados (DA SILVA, 2006).

Possível algoritmo para o uso do teste para HPV (II) como modalidade exclusiva no *sceening* primário para mulheres entre 25 e 64 anos, seguido pela triagem com a colpocitologia de mulheres com HPV positivo:

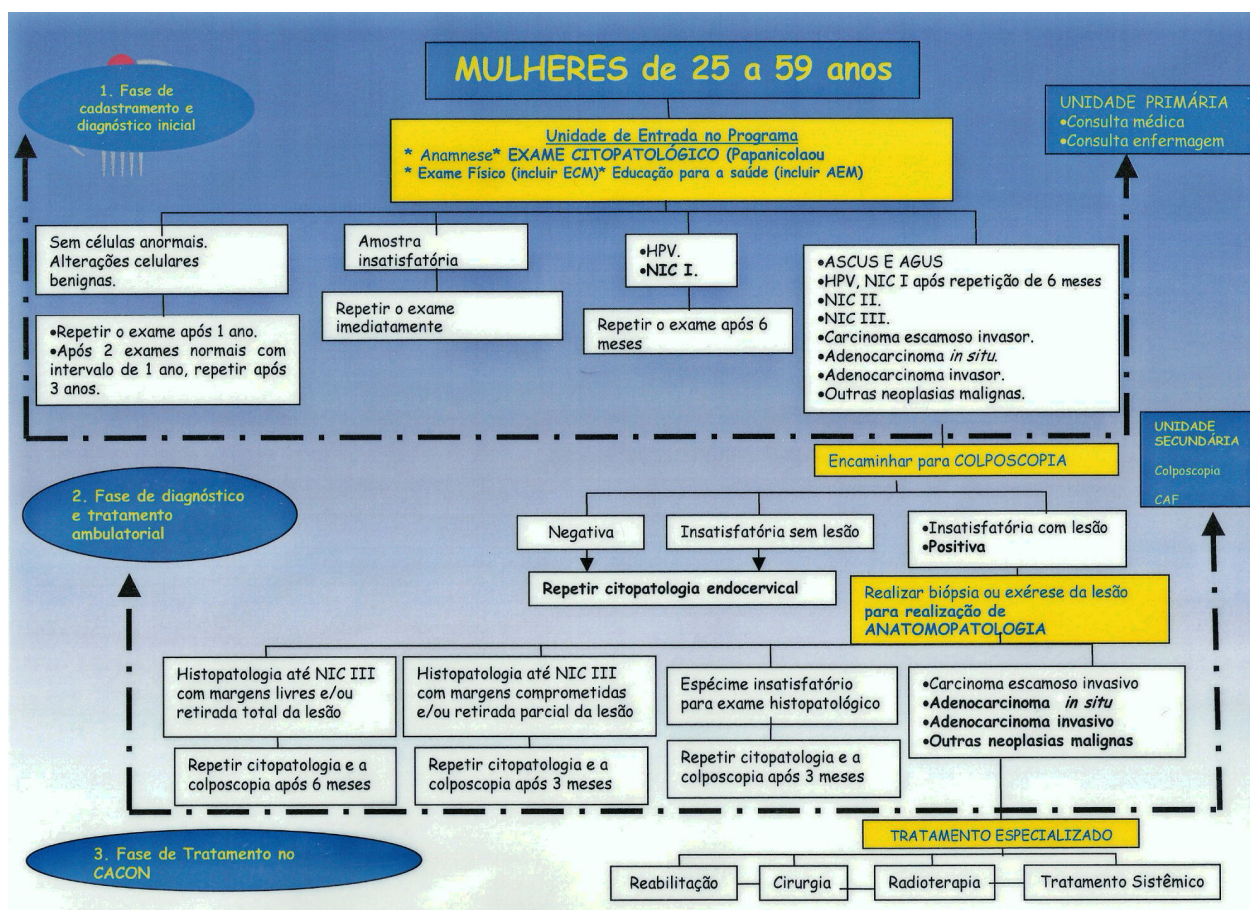


**Figura- 10:** Algoritmo proposto para utilização do teste para HPV II (HC2) como screening primário em mulheres de 25 a 64 anos.  
Fonte: CUZICK et al., 2006

A análise econômica feita por um estudo de custo-efetividade realizado pelo INCA em 2005, ao comparar a citologia convencional com o teste de captura híbrida I e com a combinação de ambos mostrou que para detectar um caso a mais é necessário o investimento de R\$ 14.586,86 reais para o teste de Papanicolaou; R\$47.805,30 reais para a combinação do teste de Papanicolaou com o teste de captura híbrida I para HPV e R\$ 146.638,86 para o teste

de HPV aplicado de forma isolada, cuja coleta foi realizada por profissional de saúde (CAETANO e CAETANO, 2005).

Algoritmo proposto pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) para o rastreamento e condutas frente às alterações Cito-colpo-histo-patológicas em mulheres entre 25 e 59 anos:



**Figura - 11:** Condutas segundo o INCA , frente às alterações cito-colpo-histológicas.  
 Fonte: INCA, 2004.

### 2.5.7.2 Reação em Cadeia de Polimerase (PCR)

Este método foi desenvolvido por Mullis (1990) e consiste em uma técnica enzimática resumidamente sofisticada que amplia ao menos um milhão de vezes, as seqüências específicas de DNA na amostra do exame e pode ser aplicado em tecido fresco ou fixado.

Atualmente é a técnica mais sensível que se dispõe e pode ser realizada rapidamente (2-3 horas), porém, requer uma notável habilidade e deve ser realizada em laboratórios que disponham de meios especializados de contenção a fim de prevenir a contaminação da amostra previamente amplificada, provocando assim, falsos positivos (DE PALO et al., 2002).

Essa técnica permite identificar pelo menos quarenta e quatro tipos distintos do vírus HPV, além de possibilitar a identificação específica de um ou múltiplos tipos virais na mesma amostra. Mas, além de oneroso, não existe padronização dos vários *kits* para detectar o HPV; isso exige a otimização de procedimentos em cada laboratório (DA SILVA, 2006).

#### **2.5.7.3 Teste de Hibridização *in situ* (ISH)**

O objetivo desse exame é a identificação de núcleos celulares infectados por HPV em um corte histológico fixado em parafina a fim de que se realizem estudos retrospectivos. Assim, o ISH é uma técnica morfológica e molecular mista que possibilita tanto uma avaliação quantitativa como a demonstração do vírus nas células neoplásicas ou normais. Por isso, poderia ser considerada a técnica de eleição para o diagnóstico do HPV, mas, seu elevado custo faz com que seja desaconselhável como rotina e também no caso de grandes estudos (DE PALO et al., 2002).

#### **2.5.7.4 Hibridização (Southen, Dot e Fish)**

O objetivo desse tipo de exame é extrair o DNA celular. A técnica denominada de *Southen blot* foi o primeiro método utilizado e considerado durante anos como “padrão ouro” para identificação do HPV, já que sua sensibilidade e especificidade são elevadas (maior que 90%). A sensibilidade da técnica *Dot blot* é menor do que a de *Southen blot* (DE PALO et al., 2002).

Os testes comercialmente disponíveis são procedimentos *Dot* modificados:

1. ViraPap: utiliza um procedimento modificado da técnica *Dot*, com sondas marcadas com  $P^{32}$  disponíveis como reserva individual para detecção direta dos sete tipos de DNA de HPV (6, 11, 16, 18, 31, 33 e 35) e



2. Vira Type: é idêntica à anterior, porém está disponível em três combinações para HPV 6/11, 16/18 e 31/33/35.

## 2.6 Prevalências das lesões intra-epiteliais nos exames de rastreamento

Um estudo foi realizado na Unidade de Saúde de Serra Talhada em Petrolina – PE com o objetivo principal de associar testes para diminuição do índice de falsos negativos, verificado quando se aplicam alguns dos métodos isoladamente (CO ou teste de Schiller). De um total de 1.121 mulheres examinadas, 0,9% tiveram CO alterados, enquanto ao se utilizar a associação proposta, foram encontrados 2,0% dos resultados compatíveis com neoplasia intra-epitelial cervical. Desse total, foram realizadas colposcopias em 327 pacientes (29,17%) e 51 biópsias, nas quais verificaram-se uma prevalência de 54,9% de cervicite/metaplasia, 5,9% de LIEBG, 23,5% de LIEAG e 15,7% de carcinoma invasor (MENDES et al., 1991).

No Ambulatório de Prevenção e Diagnóstico do Câncer Ginecológico do Hospital Servidor Público Estadual de São Paulo, de 38.053 amostras de colpocitologia oncótica, 7% apresentaram alterações de alto grau, 88% de alterações de baixo grau e 5% de alterações sugestivas de carcinoma invasivo. Realizaram-se 2.653 biópsias dirigidas pela colposcopia sendo que das 239 realmente positivas (alterações intra-epiteliais e câncer), 28% foram de LIEAG, 56,4% de LIEBG, 13,4% de carcinoma escamoso invasor e 2,1% de adenocarcinoma (DE DEUS et al., 1993).

Drezzet et al. (1996), ao estudarem 379 casos de mulheres com teste de Schiller positivo, encontraram 5,9% de lesão de baixo grau, 0,5% de lesão de alto grau e 93,6% de CO com resultado normal ou inflamatório. Já nos resultados dos exames anátomo-patológicos, verificaram-se as seguintes prevalências: 28,4% de LIEBG; 1,8% de LIEAG; 0,26% de carcinoma epidermóide invasor e 19% de cervicite crônica inespecífica.

Em um estudo conduzido por Lonky et al. (1999), cujos dados utilizados foram do *The Kaiser Permanente Regional Laboratory*, o qual centraliza os serviços de citopatologia para o *Orange County Medical Center* e para outros dez centros médicos do sul da Califórnia, verificou a correlação entre a CO e a histologia. Encontraram, entre os 5.585 exames de colposcopia com biópsia dirigida, 13,8% casos de LIEAG e 0,23% de câncer invasor. Apenas em 17% das LIEAG e 38% dos casos de câncer apresentaram alterações de alto grau ou sugestiva de câncer, respectivamente, no Papanicolaou; a maioria (77%) apresentou alterações

menores e de baixo grau, demonstrando uma correlação citohistopatológica pobre, principalmente quando o resultado da CO foi de LIEBG e ASCUS.

Serrano (2000), ao realizar um estudo transversal sobre a fase de intensificação do programa nacional de combate ao câncer do colo uterino de 1998, em 68.083 mulheres entre 35 e 49 anos, observou que a cobertura pelo exame de CO foi de 14,4% em relação à população feminina de Santa Catarina e de 18,15% da população estimada de mulheres na faixa etária priorizada nessa campanha nacional, que utilizaram o SUS.

As prevalências encontradas na CO foram: normal = 98,14%; ASCUS = 0,99%; efeito citopático do HPV = 0,27%; NIC I = 0,24%; NIC II = 0,16%; NIC III = 0,14% e carcinoma invasor = 0,06%; total de CO positivas = 1,86%. Portanto, verificou-se que os valores das prevalências ficaram abaixo dos estimados pelo Ministério da Saúde para aquela época e tal campanha, posto que eram esperados 4% de exames de CO positivos e desses, 2,57% de lesão de baixo grau, 1,26% de lesão de alto grau e 0,16% de câncer invasor.

Concluiu-se, a partir desses dados, que ainda existe necessidade de se estabelecerem melhores métodos de convocação e estímulo para a participação da mulher nos programas de prevenção do câncer do colo uterino no Estado de Santa Catarina. Há também a necessidade de se melhorar a padronização do exame de CO pelo controle de qualidade dos laboratórios e critérios de avaliação adequados para sua realização.

Motta et al. (2001), ao avaliarem os resultados da colpocitologia de 6.821 mulheres, atendidas no ambulatório de ginecologia preventiva do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, no período de janeiro de 1994 a dezembro de 1998, com idade abaixo de 40 anos, entre 40 a 60 anos e acima dos 60 anos, verificaram que 1,3% delas apresentou LIEBG; 0,3% LIEAG; 0,1% câncer invasivo; 81,6% tiveram alterações benignas e 16,2% de resultados insatisfatórios.

Em Naviraí-MS, Netto et al. (2001) avaliaram 2.278 mulheres submetidas à colpocitologia no Programa Nacional de Prevenção do Câncer do Colo do Útero. Na presença de alterações celulares nesse exame, as mulheres foram submetidas à colposcopia com biópsia dirigida se necessário e posterior análise anátomo-patológica. A prevalência de alterações citológicas dos tipos ASCUS, AGUS e lesões escamosas intra-epiteliais foi de 3,3% e o índice próximo do previsto pelo PNCC (4%). O percentual de espécimes insatisfatórios foi elevado (12,5%), o de LIEAG foi de 0,7% e para o câncer invasor de 0,1%. O exame colposcópico foi

anormal em 57,9%. Já no Anátomo-patológico, as prevalências verificadas foram: 6,1% de Cervicite Crônica, 12,1% de metaplasia, 54,5% de LIEBG e 27,3% de LIEAG.

No estudo realizado por Cordeiro et al. (2005), em uma instituição do serviço de saúde pública de nível secundário em Recife-PE, das 893 mulheres que participaram deste estudo, 1,0% apresentou resultado colpocitológico insatisfatório; 99,3% resultados negativos e 0,7% resultados positivos. Desses, 0,1% teve laudo de ASCUS, 0,5% de LIEBG e 0,1% de LIEAG. Nos resultados dos exames histopatológicos, foram detectados 2,2% de LIEBG, 0,5% de LIEAG, 31% de patologias benignas e 2% de material insatisfatório para avaliação.

## **2.7 Vacinas anti-HPV**

Aproximadamente 99% das neoplasias malignas cervicais contêm porções de DNA (ácido desoxirribonucléico) do HPV de alto risco oncogênico em seus cromossomos, sendo os principais o HPV 16, seguidos pelos tipos 18, 45 e 31 (CARVALHO et al., 2007).

Diante desses dados, a prevenção do câncer do colo uterino é de fundamental importância. As vacinas profiláticas desenvolvidas pelos laboratórios Merck Sharp Dome & Co. Inc. (MSD) e GlaxoSmithKline (GSK) poderão trazer uma diminuição notável na incidência de neoplasia.

Os dois laboratórios, baseados em pesquisas prévias, criaram partículas semelhantes ao vírus HPV, chamadas de VLP, por meio da técnica de DNA recombinante. Utilizaram a proteína do gene L1 que é a principal proteína do capsídeo viral, que quando associada às VLPs são capazes de desenvolver títulos elevados de anticorpos neutralizantes tipos-específicos, tanto em modelos animais como em seres humanos.

O Laboratório MSD sintetizou a vacina quadrivalente ou tetravalente, utilizando VLPs dos HPVs 6, 11, 16 e 18. O alumínio foi o adjuvante e a vacina deve ser administrada via intramuscular em três doses (1ª dose, 2ª dose após 2 meses e 3ª após 6 meses). As queixas mais comuns, consideradas como efeitos adversos leves ou moderados foram as dores no local da injeção e de cabeça, efeitos semelhantes foram registrados no grupo em que foi administrado o placebo.

O laboratório GSK produziu VLPs dos HPVs 16 e 18. Essa vacina, chamada de bivalente, utiliza como adjuvante o AS04 (Hidróxido de alumínio e 3-desacilato monofosforil lipídio) e deve ser administrada em três doses (1ª dose, a 2ª dose em um mês e a 3ª dose em

seis meses). Os efeitos adversos, considerados leves e equivalentes ao do grupo controle, foram: dor, edema e eritema local; fadiga, queixas gastrintestinais, prurido e erupções.

Nos ensaios clínicos randomizados, a eficácia foi de 100% para ambas vacinas, porém, tanto nos ensaios clínicos da MSD e da GSK, ainda não houve tempo suficiente para se estabelecer a duração da proteção dessas vacinas nem para se saber qual o nível mínimo de anticorpos neutralizantes tipo específico para essa proteção.

Modelos matemáticos têm sido criados para avaliar o custo benefício da vacinação anti-HPV. Um desses modelos recomenda que meninas de 12 anos devam receber as três doses da vacina e um reforço aos 20 anos e fazer exame citológico cada três anos.

Existem várias perguntas a serem respondidas a respeito de quem deveria receber a vacina, são elas: somente adolescentes do sexo feminino ou também do sexo masculino; portadores de imunodeficiência inata ou adquirida; recém-nascidos de mães portadoras de condilomas genitais, para evitar papilomatose respiratória recorrente; mulheres idosas ou fora da faixa etária, portadoras de HPV em estado latente?

Portanto, é importante salientar que o rastreamento tradicional com a colpocitologia de Papanicolaou não deve ser abandonado, pois, detectará infecção produzida pelos tipos não incluídos nas vacinas e para os casos em que a vacina não apresente a eficácia desejada, além de serem aguardados os novos ensaios clínicos que visem responder aos questionamentos anteriores.

A Agência americana responsável pela regulamentação de medicamentos - *Food and Drug Administration* (FDA)/USA e a brasileira – Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA/MS) aprovaram para comercialização a primeira vacina para prevenção das infecções mais comuns que causam condilomatose genital (HPV 6 e 11) e o câncer do colo do útero (HPV 16 e 18) (CARVALHO et al. 2007; INCA, 2007).

A referida vacina “tetraivalente” (MSD), lançada recentemente no Brasil, é recomendada para imunização de mulheres entre 11 e 26 anos e de preferência que ainda não tenham iniciado suas relações sexuais (INCA, 2007).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Geral**

Estudar a validade diagnóstica do teste de Schiller durante a coleta da colpocitologia oncótica no Programa de Rastreamento e Detecção Precoce do Câncer do Colo Uterino.

#### **3.2 Específicos**

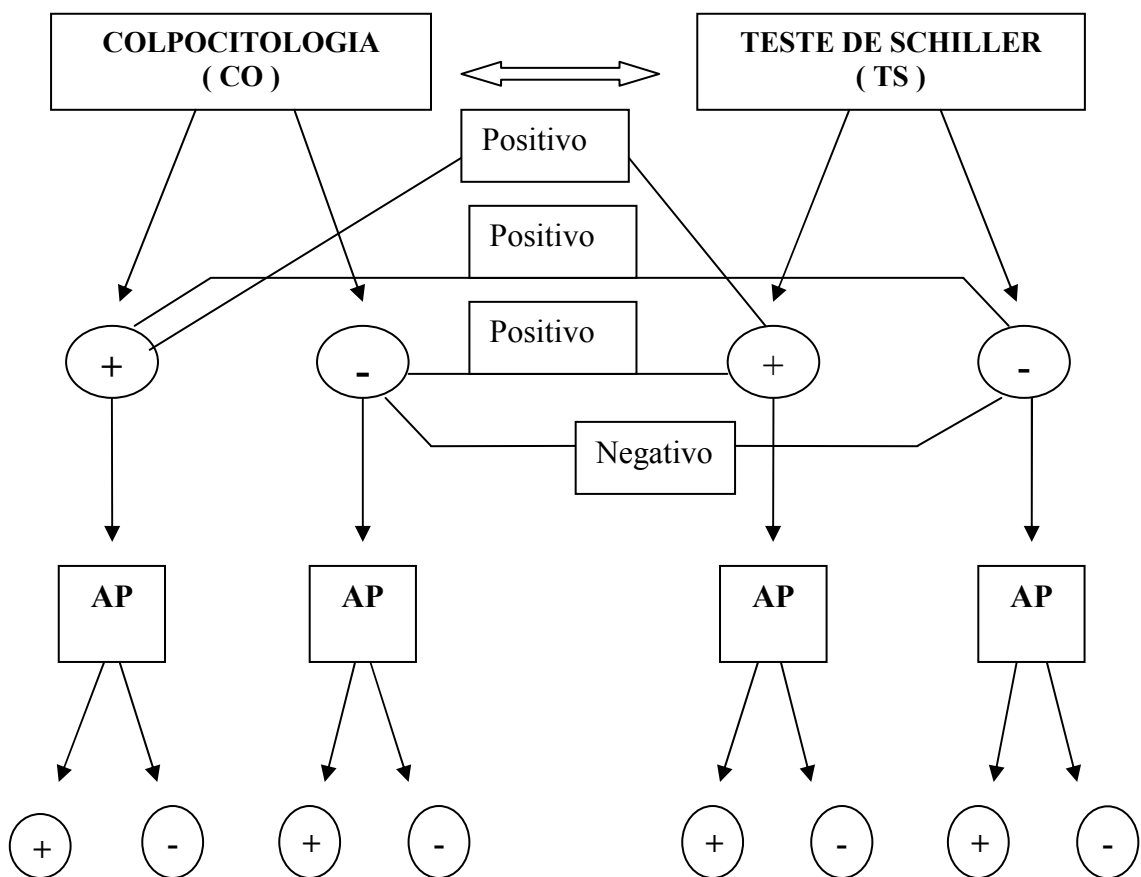
1. Verificar os parâmetros diagnósticos (sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo) da colpocitologia oncótica e do teste de Schiller separadamente em relação ao anátomo-patológico (padrão ouro);
2. Verificar os parâmetros diagnósticos da colpocitologia oncótica e do teste de Schiller aplicados em conjunto em relação ao anátomo-patológico;
3. Verificar a prevalência das lesões precursoras do câncer cervical no serviço de referência municipal em colposcopia e patologias do trato genital inferior de São José-SC;
4. Verificar se os fatores de risco como: a faixa etária, início precoce das atividades sexuais, multiparidade, uso de contraceptivo hormonal, tabagismo, história de DST e imunossupressão estiveram relacionados com as lesões precursoras do câncer cervical.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Tipo de pesquisa

Trata-se de um estudo de validação diagnóstica da colpocitologia oncótica (CO) e do teste de Schiller (TS) quando empregados separadamente e em paralelo, com relação ao exame anátomo-patológico (AP) do colo uterino, considerado o padrão ouro de comparação. O exame de colposcopia, nesse estudo foi utilizado como método para controle do viés de diagnóstico tanto da CO como do TS.

O estudo teve um delineamento transversal, analítico com dados secundários.



**Figura- 12:** Modelo da aplicação dos testes em paralelo

Em testes aplicados em paralelo, isto é, ao mesmo tempo, o resultado é considerado como positivo quando ocorre alteração em qualquer um deles ou em ambos, evidenciando assim a presença de doença (FLETCHER et al., 2003), conforme representado na Figura 12.

## 4.2 População-alvo

Foi composta por 777 mulheres, submetidas ao exame de colposcopia com biópsia dirigida. Os laudos do exame anátomo-patológico constavam no “livro de registro” do Serviço de Patologia do Trato Genital Inferior (PTGI) e Colposcopia da Secretaria Municipal de Saúde de São José-SC, localizado no Centro de Saúde Bela Vista III, entre janeiro de 2002 a dezembro de 2004.

As normas para encaminhamento das pacientes ao serviço de referência municipal são baseadas nas seguintes indicações, de acordo com Cartier (1986) e Pereyra et al. (1994): alteração do resultado da colpocitologia (suspeita ou positiva), teste de Schiller positivo, cervicopatias clínicas, sinusorragia, dispareunia crônica, ectopias extensas, propedêutica de leucorréia rebelde ao tratamento, presença de DST, em terapêutica de seguimento e presença de pólipos endocervicais.

Esse serviço de referência foi implantado no município de São José em março de 2000, sendo o pesquisador desse estudo o responsável pela realização dos exames (colposcopia, teste de Schiller e biópsia), durante o período de 2000 a 2004.

## 4.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídas, no estudo, as mulheres que passaram pelo serviço de referência municipal supracitado em cujos prontuários constaram os dados principais de interesse: resultados da colpocitologia oncótica (CO), teste de Schiller (TS) e anátomo-patológicos (AP).

Foram excluídas as que apresentaram patologias cervicais diagnosticadas e/ou tratadas antes (n=38) desse período para evitar viés de seleção, posto que os resultados de ambos os testes em estudo poderiam ser superestimados. Também foram excluídas aquelas que apresentarem anátomo-patológicos de pólipos endocervicais (n=85), por se tratar de uma patologia benigna originada do epitélio endocervical (glandular) que raramente (0,2-1%) sofre transformação maligna, segundo De Palo et al. (2002) que subestimariam os resultados dos testes.

Segundo os critérios acima, dos 596 prontuários selecionados, 58 foram considerados como perdidos, uma vez que não foram localizados nos arquivos do centro de saúde Bela Vista III.

Os dois casos de câncer (um adenocarcinoma e outro carcinoma escamoso invasor) foram excluídos das análises dos parâmetros diagnósticos dos testes (CO, TS, AP), pois são patologias diferentes, do ponto de vista histopatológico. A diferença é que, nas lesões precursoras, as células atípicas não ultrapassam a membrana basal, ficam restritas ao epitélio; e acontece o contrário nos casos de câncer, onde essa já foi ultrapassada, atingindo o tecido conjuntivo, mudando, assim, o tratamento e o prognóstico (DE PALO et al., 2002).

Logo, a amostra final foi composta por 536 prontuários das mulheres, examinadas pelo serviço de referência entre janeiro de 2002 e dezembro 2004.

#### **4.4 Coleta e Processamento dos dados**

Os dados de interesse dos prontuários das pacientes foram coletados pelo próprio pesquisador em ficha clínica pré-codificada (Anexo 1) e armazenados em banco de dados criado no programa *Epidata Entry* versão 3.0. Para análise estatística, foram utilizados os programas *Epidata Analysis* versão 1.1 e *Epinfo*, versão 6.04.

#### **4.5 Análises dos dados**

Foram verificados a sensibilidade (S), a especificidade (E), o valor preditivo positivo (VPP), o valor preditivo negativo (VPN), as taxas de falsos negativos (TFN) e as taxas de falsos positivos (TFP) do teste de Schiller e da colpocitologia oncótica separadamente e quando empregados em conjunto (paralelo), em relação ao anátomo-patológico (padrão ouro), comparando-se a sobreposição ou não dos intervalos de confiança (IC) de 95%, e adotando-se como significativo o valor  $p < 0,05$ .

Para análise desses parâmetros, a CO, TS e AP foram dicotomizados em “presença” e “ausência” da lesão intra-epitelial cervical de alto grau (LIEAG).

Foi utilizada estatística descritiva, pelo teste do Qui-quadrado de Pearson, para compararem-se as proporções, relacionando-se os fatores de risco com as LIEAG e com o



grupo diagnóstico dos testes em estudo onde a CO foi negativa e o TS positivo. Calcularam-se as prevalências das LIEAG nos exames de CO, TS e também no AP. Foram verificadas as médias: de idade das participantes do estudo; da idade do início das atividades sexuais; da idade da menarca, segundo a presença de LIEAG no exame histopatológico; e a média da idade das mulheres por patologias, segundo os laudos do AP.

Definindo os parâmetros a serem averiguados, temos que:

- Validade ou acurácia representa a habilidade de um teste em distinguir doentes de não doentes;
- Sensibilidade (S) expressa a probabilidade de um teste apresentar um resultado positivo na presença de doença, isto é, avalia a capacidade do teste em detectar a doença quando ela realmente está presente. É a proporção de verdadeiros positivos (VP) entre todos os diagnosticados como doentes pelo teste em estudo, segundo o padrão ouro. Em suma, é a habilidade de um teste em identificar corretamente os doentes;
- Especificidade (E) é a proporção de verdadeiros negativos (VN) entre os não doentes (sadios), segundo o padrão ouro. Expressa a probabilidade de um teste ser negativo na ausência de doença, ou seja, avalia a capacidade do teste de afastar a doença quando essa estiver ausente. Então, é a habilidade de um teste em identificar corretamente os não doentes;
- Valor preditivo positivo (VPP) é a proporção de verdadeiros positivos entre todos os indivíduos com teste positivo e expressa a probabilidade de um paciente com teste positivo ter a doença;
- Valor preditivo negativo (VPN) expressa a probabilidade de um paciente com teste negativo não ter a doença; indica a proporção de verdadeiros negativos entre todos os indivíduos com teste negativo;
- Taxa de falsos negativos (TFN) expressa a proporção de indivíduos com a doença, cujo resultado do teste foi negativo e
- Taxa de falsos positivos (TFP) indica a proporção de pacientes sem a doença que tiveram um resultado do teste como positivo (MEDRONHO et al., 2002; FLETCHER et al., 2003).

DOENÇA			
TESTES	SIM	NÃO	Total
<b>POSITIVO</b>	<b>VP</b>	<b>FP</b>	<b>VP + FP</b>
<b>NEGATIVO</b>	<b>FN</b>	<b>VN</b>	<b>FN + VN</b>
<b>Total</b>	<b>VP + FN</b>	<b>FP + VN</b>	<b>VP + FP + FN + VN</b>

**Figura 13:** Possíveis resultados de um teste diagnóstico para identificar uma doença.

VP = verdadeiros positivos; VN = verdadeiros negativos; FN = falsos negativos, FP = falsos positivos

#### 4.6 Variáveis e categorizações

As variáveis consideradas dependentes foram os parâmetros diagnósticos (sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo) da colpocitologia oncótica e do teste de Schiller, empregados separadamente e em paralelo.

O padrão ouro de comparação, laudo do anátomo-patológico, foi categorizado de acordo com o sistema Bethesda de 1991 (Fig. 15) em: normal/inflamação (inclui cervicite e/ou metaplasia escamosa); lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau - LIEBG (inclui a neoplasia intra-epitelial cervical leve (NIC - I) e/ou efeito citopático compatível com HPV); lesão intra-epitelial escamosa de alto grau - LIEAG (inclui neoplasia intra-epitelial cervical moderada (NIC - II) e a neoplasia intra-epitelial cervical grave (NIC- III)); carcinoma escamoso microinvasor; carcinoma escamoso invasor; adenocarcinoma (BRODER, 1992) para melhor agruparem os resultados, laudados de acordo com a nomenclatura NIC (neoplasia intra-epitelial cervical) de Richart, atualmente em desuso.

Os resultados dos anátomo-patológicos foram todos laudados pelos profissionais do IAP (Instituto de Anatomia Patológica) da Secretaria de Saúde do Estado de Santa Catarina.

A colpocitologia oncótica, pelo mesmo motivo acima descrito, foi agrupada e categorizada de acordo com a nomenclatura do sistema Bethesda de 1991 (Fig.16), quanto à satisfatoriedade da amostra em: satisfatório, satisfatório, mas limitado e insatisfatório; e

quanto ao resultado em: normal, inflamatório, atipia escamosa de significado indeterminado (ASCUS), atipia glandular de significado indeterminado (AGUS), lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau - LIEBG (efeito citopático do HPV e NIC-I), lesão intra-epitelial escamosa de alto grau - LIEAG (NIC-II e NIC-III) e câncer invasivo (BRODER, 1992).

<b>Bethesda</b>	<b>Richart</b>
Normal/inflamação	Cervicites e/ou metaplasia escamosa
Lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LIEBG)	NIC I e alterações sugestivas de HPV
Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (LIEAG)	NIC II e NIC III (Câ " <i>in situ</i> ")
Carcinoma Escamoso Microinvasor	Carcinoma Escamoso Microinvasor
Carcinoma Escamoso Invasor	Carcinoma Escamoso Invasor
Adenocarcinoma	Adenocarcinoma

**Figura - 15:** Anátomo-patológico: classificação de Bethesda, 1991

<b>Bethesda</b>	<b>Richart</b>
<b>Qualidade da amostra</b>	Satisfatório, Satisfatório mas limitado e Insatisfatório
<b>Resultados</b>	
Bacilos de Döderlein (lactobacilos) = normal	
Alterações. Benignas reparativas/inflamatórias = inflamatório	
Atipias Escamosas de Significado Indeterminado = ASCUS	
Atipias Glandulares de Significado Indeterminado = AGUS	
Lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LIEBG)	NIC I e efeito citopático do HPV
Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (LIEAG)	NIC II e NIC III
Câncer invasivo	Câncer invasivo

**Figura 16-** Colpocitologia Oncótica: classificação de Bethesda, 1991

Foram considerados os exames colhidos na rede pública, tanto do município como de outros locais, por coleta dupla (ectocérvix e endocérvix) com espátula de Ayre e escovas de Da Paz. A fixação do material foi feita com borrifadores à base de polietilenoglicol com posterior coloração pela técnica de Papanicolau e, a leitura também realizada pelo IAP da Secretaria de Saúde do Estado de Santa Catarina.

Para a análise dos parâmetros diagnósticos, excluindo-se os casos de câncer invasivo, a CO foi categorizada sob a forma de três critérios:

1. Critério restrito: CO positiva foi considerada como apenas as alterações de alto grau (LIEAG) e negativa as demais alterações (ASCUS, AGUS, LIEBG, efeito compatível com HPV e alterações benignas reparativas/inflamatórias);
2. Critério intermediário: CO positiva englobou as alterações de baixo grau (LIEBG), o efeito compatível com HPV e LIEAG e, a negativa as demais alterações (ASCUS, AGUS e alterações benignas reparativas/inflamatórias) e
3. Critério amplo: CO positiva englobou todas as alterações (ASCUS, AGUS, LIEBG, efeito compatível com HPV e LIEAG) e negativa, as alterações benignas reparativas/inflamatórias. Esse critério é o utilizado pelo INCA no Programa de Rastreamento e Detecção Precoce do Câncer de Colo Uterino.

O teste de Schiller foi categorizado como: positivo e negativo (inclui o teste iodo claro). Para sua realização, foram utilizados, por meio de embrocação do colo uterino e fôrnices vaginais, com algodão ou gaze embebida em ácido acético a 2% e posteriormente, solução de lugol a 2%, utilizando pinça de Cheron.

A colposcopia foi categorizada de acordo com nomenclatura da Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia (IFCCP) Barcelona, 2002 como: satisfatória ou insatisfatória, normal, sugestiva de alterações metaplásicas, sugestiva de alterações de baixo grau, sugestiva de alterações de alto grau, sugestiva de câncer invasivo (WALKER et al., 2003).

Os exames colposcópicos foram realizados com o aparelho da marca Microem, modelo CP-14 com aumento único de doze vezes, de acordo com as técnicas normatizadas para tal e as biópsias com pinça de Gaylor-Medina de 5 mm, com fixação do material em frascos com formol a 10%.

Todos os exames foram executados pelo próprio pesquisador, médico, qualificado e titulado pela Associação Brasileira de Genitoscopia (ABG).

As variáveis consideradas independentes foram: faixa etária, tabagismo, coitarca precoce, utilização de contraceptivo hormonal, paridade, história de DST e imunossupressão. Tais variáveis são consideradas fatores de risco para o câncer cervical e suas lesões precursoras (LIEAG), as quais foram categorizadas da seguinte forma:

A idade foi categorizada de acordo com a faixa etária de risco preconizada desde 1988, pelo Ministério da Saúde, por meio do INCA para rastreio com o Papanicolaou, após uma reunião de consenso com a participação de diversos *experts* internacionais, representantes das sociedades científicas e das diversas instâncias ministeriais, que são as mulheres entre 25-59 anos, dado que permanece atual e de acordo com as recomendações dos principais programas internacionais (INCA, 2006).

A coitarca precoce (início das atividades sexuais) ficou definida como idade igual e/ou inferior a 19 anos. Foram levados em consideração os critérios da OPAS, os quais definem a adolescência como: o período que vai dos 10 aos 19 anos, no qual a mulher ainda não completou seu desenvolvimento do ponto de vista anatômico, fisiológico e psicológico, no qual se aceleram o desenvolvimento cognitivo e a estruturação da personalidade, bem como as transformações sociais (OPAS, 1995).

A história de DST foi confirmada quando relatado qualquer episódio de doença sexualmente transmissível (passado ou atual) na vida da mulher.

O hábito de fumar categorizado como “sim” (fumante e ex-fumante) e “não” (as que nunca fumaram), no momento em que ocorreu a consulta.

O uso de anticoncepcional hormonal foi qualitativamente considerado como “sim” para àquelas que o utilizavam tanto por via oral como intramuscular e “não” para as usuárias de outros métodos (*condom*, laqueadura tubária, vasectomia, DIU e outros) ou de nenhum método contraceptivo no momento da consulta.

Foi considerada nulípara a mulher que nunca pariu, quer tenha sido via vaginal ou por cesariana; primípara a mulher que pariu uma vez; secundípara, a que o fez por duas vezes e múltíparas, aquelas que pariram três ou mais vezes (REZENDE, 1987).

A imunossupressão foi considerada como “sim” para as mulheres que apresentaram algum comprometimento do sistema imunológico, quer por doença presente (por exemplo: HIV, Lupus) ou por tratamento medicamentoso (uso de corticosteróides, imunossupressores).

O parto vaginal foi quantitativamente categorizado em: nenhum (zero), 1, 2 e 3 ou mais partos vaginais.

#### **4.7 Limitações do método**

Por serem dados secundários e retrospectivos, ocorreram perdas de alguns prontuários, já que esses não são informatizados e não existem no centro de saúde de referência funcionários específicos responsáveis pela retirada e reposição dos mesmos; além da possibilidade de existirem alguns, em que não constavam dados principais de interesse (CO, TS e AP).

Perdas seletivas com relação à gravidade da lesão que porventura ocorreram, poderiam interferir na análise da sensibilidade e especificidade, bem como dos outros parâmetros em estudo. Como os casos mais graves são mais fáceis de diagnosticar em virtude das manifestações clínicas desse tipo de patologia serem mais claras, o desempenho diagnóstico dos testes de Schiller e da colpocitologia oncótica poderia ser subestimado, devido à perda de lesões de maior severidade.

Possível viés de diagnóstico ou aferição pode ter acontecido devido às falhas, tanto no resultado da CO como na interpretação do teste de Schiller. Assim, as taxas de falsos negativos podem aumentar, mas, esse viés foi controlado pelos exames colposcópicos e AP. Já os resultados anátomo-patológicos, menos passíveis de erro, poderiam ter sido controlados, com a verificação do controle de qualidade (CQ) do laboratório, mas que, no período em estudo, não existia.

O erro na qualidade da coleta dos exames pode interferir nos resultados da CO e, assim, alterar os parâmetros diagnósticos em estudo, principalmente os valores da sensibilidade e da taxa de falsos negativos.

A população-alvo desse estudo foi composta por uma população clínica, ou seja, de alto risco e não de rastreamento, pelo fato de ser um serviço de referência municipal em que são drenados os casos mais graves, aumentando, assim, os valores das prevalências.

Ocorreu outra limitação onde os casos verdadeiros negativos (CO, TS e Colposcopia negativos) não foram possíveis de serem localizados devido à falta de dados tanto do centro de saúde Bela Vista III como da Secretaria Municipal de Saúde de São José, no período de 2002 a 2004. Isso interferiu nos valores reais, principalmente, da especificidade.

#### **4.8 Modelo teórico**

A fisiopatogenia do câncer cervical tem como agente causal principal o vírus HPV, que na presença de sorotipo oncogênico (grupo B), persistência viral e carga viral alta, associados aos co-fatores de risco, representam as condições necessárias para desenvolvimento e progressão das lesões intra-epiteliais cervicais escamosas de baixo e alto grau (precursoras), conforme modelo teórico (Anexo 4).

Os testes de rastreamento e diagnóstico das lesões precursoras e do câncer de colo uterino que fizeram parte desse estudo (CO, TS, Colposcopia e AP) também estão representados no mesmo modelo.

#### **4.9 Questões Éticas**

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina – Projeto N° 285/07, em 29 de outubro de 2007.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Incluídas e excluídas para análise dos parâmetros diagnósticos

Foram analisados 538 prontuários de mulheres que apresentaram os resultados dos três testes de rastreamento para câncer cervical: citologia oncótica (CO) ou Papanicolaou, teste de Schiller (TS) e anátomo-patológico (AP) no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2004. A amostra final, considerada para análise, constituiu-se de 536 mulheres, sendo os dois casos de câncer invasor excluídos, uma vez que são patologias diferentes do ponto de vista histopatológico, pois nas lesões precursoras, as células atípicas não ultrapassam a membrana basal e ficam restritas ao epitélio. Nos casos de câncer, acontece o contrário, pois essa é ultrapassada e atinge o tecido conjuntivo, mudando assim o tratamento e o prognóstico (DE PALO et al., 2002).

Foram ignorados 58 prontuários de mulheres que apresentaram apenas o resultado do anátomo-patológico porque não foram localizados. Tais dados corresponderam a uma perda de 9,73% em relação ao total dos 596 prontuários, que seriam analisados inicialmente nesse período. As perdas foram maiores em relação às lesões de menor gravidade e apenas 6,9% das ignoradas, e que foram excluídas, apresentaram LIEAG. Portanto, a possibilidade dos parâmetros diagnósticos dos testes estarem superestimados ou subestimados, decorrente dessas perdas foi afastada pelos dados da Tabela 01.

Tabela 01 - Comparação entre as mulheres ignoradas e incluídas na amostra com relação às prevalências das lesões intra-epiteliais de alto grau (LIEAG)

Ignoradas	Total/grupo	Com LIEAG		Sem LIEAG		<i>P(X<sup>2</sup>)</i>
		n	%	n	%	
<b>SIM</b>	58	4	6,9	54	93,1	0,0381
<b>NÃO</b>	536	94	17,5	442	82,5	
<b>Total</b>	594	98	16,5	496	83,5	

\* excluídos os 2 casos de câncer invasor.



## 5.2 Média de idade das mulheres da população-alvo

As idades das mulheres incluídas para análise dos parâmetros diagnósticos variaram entre 14 e 66 anos com idade média de 31 anos; a menarca ocorreu em média aos 13 anos (mínima 9 e máxima de 20 anos) e a idade média quanto ao início das atividades sexuais foi de 17 anos, com variação entre 7 e 36 anos ( $p<0,01$ ).

A média de idade das mulheres que tiveram o diagnóstico de cervicite foi de 32 anos com variação entre 16 e 66 anos; a média daquelas com LIEBG foi de 26 anos com mínima de 14 anos e máxima de 57 anos; as com laudo de LIEAG, principal foco desse estudo, apresentaram idade média de 32 anos, com variação entre 18 e 65 anos (para NIC II foi de 31 anos e quando considerado como NIC III, a idade média foi de 34 anos); uma paciente de 56 anos obteve diagnóstico de carcinoma escamoso invasor e para outra com 63 anos, foi diagnosticado adenocarcinoma (Tabela 02). Isso significa que as lesões de alto grau e câncer atingiram uma faixa etária maior que as lesões de baixo grau. Quando se considerou a graduação das LIEAG em NIC (neoplasia intra-epitelial cervical-classificação de Richart), observou-se que as NIC III e o câncer acometeram mulheres em uma faixa etária superior que as com NIC II.

Tabela 02 - Média de idade das mulheres de acordo com o laudo do anátomo-patológico

<b>Resultado do AP</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Mínima</b>	<b>Idade Média</b>	<b>Máxima</b>
Cervicite e/ou metaplasia	230	42,7	16	32	66
LIE baixo grau	212	39,4	14	26	57
LIE alto grau	94	17,5	18	32	65
NIC II	57	60,6	18	31	48
NIC III	36	38,3	19	34	65
Carcinoma Escamoso Invasor	1	0,2	56	56	56
Adenocarcinoma	1	0,2	63	63	63
Total	538	100,0	14	31	66

LIE Baixo Grau = efeito citopático compatível com HPV e NIC I.

LIE Alto Grau = NIC II e NIC III.

### 5.3 Prevalências das LIEAG segundo os testes de rastreamento

O exame de colpocitologia oncótica foi satisfatório em 92,6% dos casos, e em 7,4%, a amostra foi considerada "satisfatória, mas limitada" (Tabela 03).

As principais causas da limitação do esfregaço foram: presença de pus (40%); dessecação (27,5%); presença de sangue (15%); atrofia (12,5%) e esfregaço espesso (5%). Não houve caso de amostra insatisfatória, visto que os dados são de um serviço de referência em colposcopia, cujo laudo da CO é necessário para correlacionar com os achados colposcópicos e histológicos, fechando assim o tripé diagnóstico das patologias do colo uterino.

A prevalência de LIEAG foi baixa na CO (2,8%) quando comparada à encontrada no AP (17,5%), praticamente seis vezes maior nesse último, observando-se uma grande disparidade entre esses dois testes. Quando comparada com o exame de colposcopia com resultado “sugestiva de alto grau” (18,0%), a prevalência foi mais próxima daquela encontrada no AP (Tabela 03).

O teste de Schiller foi positivo em 465 (86,8%) das 538 mulheres, cujos prontuários foram analisados, porém, a prevalência calculada de LIEAG resultou em 15,3%, também próxima da encontrada no AP (Tabela 03).

Em relação aos 220 resultados da CO considerados normais, quando comparados com os laudos do AP, 7,3% apresentaram LIEAG; 42,7% LIEBG e 50% Cervicite e/ou metaplasia (Tabela 04).

Entre os 182 resultados inflamatórios, 6% eram LIEAG; 40,1% LIEBG; 53,3% cervicite e/ou metaplasia e 0,5% carcinoma escamoso invasor. Dos 86 casos de ASCUS, 44,2% corresponderam à LIEAG; 31,4% LIEBG e 24,4% à Cervicite e/ou metaplasia. Os dois casos de AGUS foram identificados como um sendo LIEAG e o outro adenocarcinoma. Em relação aos vinte e dois casos laudados como LIEBG, 45,5% foram diagnosticados como LIEAG, em 54,5% LIEBG e 9,1% como cervicite e/ou metaplasia. Os quinze resultados de LIEAG concordaram em 100% com laudo do AP.

Tabela 03 - Distribuição das mulheres em relação à qualidade e resultados dos exames de rastreamento do câncer cervical

<b>Qualidade da Citologia Oncótica (CO)</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>
Satisfatório	498	92,6
Satisfatório mas limitado	40	7,4
Total	538	100,0
<b>Causas da limitação da CO</b>		
Esfregaço purulento	16	40,0
Dessecamento	11	27,5
Presença de sangue	6	15,0
Atrofia	5	12,5
Esfregaço espesso	2	5,0
Total	40	100,0
<b>Resultado da CO</b>		
Normal	220	40,9
Inflamatório	183	34,0
ASCUS	85	15,8
AGUS	2	0,4
LIE baixo grau	33	6,1
LIE alto grau	15	2,8
Total	538	100,0
<b>Colposcopia</b>		
Insatisfatória	17	3,2
Normal	113	21,0
Sugestiva de baixo grau	310	57,6
Sugestiva de alto grau	97	18,0
Sugestiva de invasão	1	0,2
Total	538	100,0
<b>Teste de Schiller (TS)</b>		
Negativo com LIEAG	12	2,2
Negativo sem LIEAG	59	11,0
Positivo com LIEAG	82	15,3
Positivo sem LIEAG	383	71,5
Total	538	100,0
<b>Anátomo-patológico (AP)</b>		
Cervicite e/ou metaplasia	230	42,7
LIE baixo grau	212	39,4
LIE alto grau	94	17,5
Carcinoma Escamoso Invasor	1	0,2
Adenocarcinoma	1	0,2
Total	538	100,0
<b>Ignoradas</b>		
Cervicite	44	75,9
LIE baixo grau	10	17,2
LIE alto grau	4	6,9
Total	58	100,0

\* as abreviações se encontram no Glossário

Tabela 04 - Concordância entre os resultados da colpocitologia oncótica e do anátomo-patológico

Resultados do Anátomo-patológico									
Resultados da CO	Total	Cervicite e/ou Metaplasia		LIEBG		LIEAG		Carcinoma Invasor	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Normal	220	110	50,0	94	42,7	16	7,3	-	-
Inflamatório	182	97	53,3	73	40,1	11	6,0	<sup>Δ</sup> 1	0,5
ASCUS	86	21	24,4	27	31,4	38	44,2	-	-
AGUS	2	-	-	-	-	1	50,0	*1	50,0
LIEBG	22	2	9,1	18	54,5	13	45,5	-	-
LIEAG	15	-	-	-	-	15	100,0	-	-
Câncer invasivo	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Total</b>	<b>538</b>	<b>230</b>	<b>42,8</b>	<b>212</b>	<b>39,4</b>	<b>94</b>	<b>17,5</b>	<b>2</b>	<b>0,4</b>

<sup>Δ</sup>Carcinoma Escamoso Invasor;

\*Adenocarcinoma;

LIEBG (lesão intra-epitelial de Baixo Grau) = NIC I e efeito compatível com HPV;

LIEAG (lesão intra-epitelial de Alto Grau) = NIC II e NIC II;

CO: Colpocitologia Oncótica.

#### 5.4 Fatores de risco associados às LIEAG

De acordo com a tabela 05, a faixa etária entre 25-59 anos, considerada de risco, conforme as diretrizes do INCA/ Programa Viva Mulher, apresentou 19,8% de LIEAG sendo maior em relação às outras, pois, o grupo acima dos 59 anos que apresentou 40% foi composto por apenas cinco mulheres, das quais duas tiveram lesão, enquanto na faixa etária abaixo dos 25 anos, a prevalência foi de 12% (Tabela 05, Gráfico 1(Anexo 5)).

A história referente à presença de doença sexualmente transmissível (DST) na vida esteve associada com 30,0% de LIEAG entre as mulheres estudadas, quando comparadas com 16,4% das que não apresentaram ( $p<0,01$ ).

Mulheres que fumavam ou que haviam parado de fumar apresentaram 27,2% de lesão, enquanto as que não eram fumantes tiveram 15,1% de LIEAG ( $p<0,01$ ).

Com relação à paridade, as múltiparas responderam por 30,8% de lesões precursoras do câncer cervical sendo a diferença estatisticamente significativa ( $p<0,01$ ) em comparação às nulíparas (12,8%), primíparas (13,3%) e secundíparas (16,3%). Portanto, o número de LIEAG se elevou proporcionalmente conforme o aumento da paridade. Foi observado também que houve um aumento significativo das lesões cervicais ( $p<0,01$ ) nas mulheres que tiveram três ou mais partos vaginais (35%) em comparação com aquelas que tiveram nenhum (9,3%), um (16%) ou dois partos (19%).

As mulheres com imunossupressão apresentaram estatisticamente ( $p<0,01$ ) maior prevalência de LIEAG (42,9%) em relação às que não eram portadoras da mesma (16,7%).

Os outros fatores de risco considerados como o início precoce das atividades sexuais e o uso de anticoncepcional hormonal não foram estatisticamente significativos nesse estudo.

Tabela 05 - Distribuição das mulheres segundo os fatores de risco para as lesões intra-epiteliais escamosas de alto grau

Fatores de risco	Anátomo-patológico					P( X²)
	Total	Com LIEAG	Sem LIEAG			
		n	%	n		
<b>Idade</b>						
< 25 anos	167	20	12,0	147	88,0	0,0366
25-59anos	358	71	19,8	287	80,2	
> 60 anos	5	2	40,0	3	60,0	
<b>Coitarca precoce</b>						
≤ 19 anos	63	7	11,1	56	88,9	0,1111
> 19 anos	427	83	19,4	344	80,6	
<b>História de DST</b>						
Sim	70	21	30,0	49	70,0	0,0064
Não	427	70	16,4	357	83,6	
<b>Hábito de Fumar</b>						
Sim	114	31	27,2	83	72,8	0,0027
Não	417	63	15,1	354	84,9	
<b>Uso de Anticoncepcional Hormonal</b>						
Sim	245	34	13,9	211	86,1	0,0790
Não	280	55	19,6	255	80,4	
<b>Paridade</b>						
Nulípara	133	17	12,8	116	87,2	0,0004
Primípara	158	21	13,3	137	86,7	
Secundípara	123	20	16,3	103	83,7	
Múltipara	117	36	30,8	31	69,2	
<b>Parto vaginal</b>						
0	193	18	9,3	175	90,7	<0,01
1	131	21	16,0	110	84,0	
2	100	19	19,0	81	81,0	
3 ou (+)	103	36	35,0	67	65,0	
<b>Imunossupressão</b>						
Presente	35	15	42,9	20	57,1	< 0,01
Ausente	455	76	16,7	379	83,3	

### 5.5 Parâmetros diagnósticos da colpocitologia oncótica

Os resultados dos testes de rastreamento (CO e TS) foram dicotomizados em positivo ou negativo para LIEAG em relação ao padrão-ouro (AP), separadamente e depois em conjunto para verificação da sensibilidade (S), especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), taxa de falsos negativos (TFN) e taxa de falsos positivos (TFP).

Na tabela 06, ao se considerar a CO como positiva, apenas as alterações de alto grau e negativa as demais alterações (critério restrito), a sensibilidade foi muito baixa (16,0%) e a especificidade perfeita (100,0%), as quais geraram uma enorme taxa de falsos negativos (84,1%) e ausência de falsos positivos (0,0%).

Quando a CO positiva englobou as alterações de baixo e alto grau e o efeito compatível com HPV (critério intermediário) constataram-se apenas um aumento de 13,8% para a sensibilidade, a diminuição de 4,5% na especificidade, a manutenção de uma elevada taxa de falsos negativos (70,2%) e de uma baixa taxa de falsos positivos (4,5%). O VPP decresceu para 58,3% e VPN se manteve com 86,5%.

Mas, ao serem considerados os resultados positivos da CO como todas as alterações: ASCUS, AGUS, LIEBG, efeito compatível com HPV e LIEAG (critério amplo), além de excluir o câncer invasivo, verificou-se que a sensibilidade aumentou para 71,3%, conseqüentemente diminuiu a taxa de falsos negativos para 28,7% porém, ainda foi não satisfatória para um exame de rastreamento do câncer de colo uterino. A especificidade diminuiu para 84,6% e propiciou um aumento da taxa de falsos positivos para 15,4%, ou seja, em aproximadamente quinze casos, para cada cem exames negativos, o teste foi considerado incorretamente positivo.

Tabela 06 - Distribuição das mulheres submetidas ao rastreamento do câncer cervical de acordo com os resultados da colpocitologia oncótica em relação ao anátomo-patológico

Colpocitologia Oncótica	Anátomo Patológico		S	E	VPP	VPN	TFN	TFP
	Com LIEAG n	Sem LIEAG n	IC 95%	IC 95%	IC 95%	IC 95%	IC 95%	IC 95%
<b>Restrito<sup>1</sup></b>								
Positivo	15	0						
Negativo	79	442	16,0%	100,0%	100,0%	84,8%	84,1%	0,0%
Total	94	442	9,5-25,3	98,9-100,0	74,7-100,0	81,9-88,2	74,7-90,5	0,0-1,1
<b>Intermediário<sup>2</sup></b>								
Positivo	28	20						
Negativo	66	422	29,8%	95,5%	58,3%	86,5%	70,2%	4,5%
Total	94	442	21,0-40,2	93,0-97,1	43,3-72,1	83,0-89,3	59,8-78,9	2,8-7,0
<b>Ampla<sup>3</sup></b>								
Positivo	67	68						
Negativo	27	374	71,3%	84,6%	49,6%	93,3%	28,7%	15,4%
Total	94	442	60,9-79,9	80,8-87,8	41,0-58,3	90,2-95,4	20,1-39,1	12,2-19,2

S = sensibilidade; E = especificidade; VPP = valor preditivo positivo; VPN = valor preditivo negativo;

TFN = taxa de falsos negativos; TFP = taxa de falsos positivos;

CO = colpocitologia oncótica;

LIEAG (lesão intra-epitelial de alto grau) = NIC II e NIC III;

<sup>1</sup>CO Positivo= NIC II e NIC III;

<sup>1</sup>CO Negativo= alterações benignas reativas/ inflamação, ASCUS, AGUS, NIC I e efeito compatível com HPV;

<sup>2</sup>CO Positivo= NIC I, II, III e efeito compatível com HPV;

<sup>2</sup>CO Negativo= alterações benignas reativas/inflamação, ASCUS e AGUS;

<sup>3</sup>CO Positivo= ASCUS, AGUS, NIC I e efeito compatível com HPV, NIC II e NIC III;

<sup>3</sup>CO Negativo= alterações benignas reativas/inflamação.

Durante a comparação de valores dos parâmetros diagnósticos da citologia oncótica, definida segundo critério amplo com outros dois anteriores (critérios restrito e intermediário), notou-se uma diferença estatisticamente significativa ao se averiguar os IC 95%, com exceção do VPP entre esse ponto de corte e o intermediário.



## **5.6 Parâmetros diagnósticos do teste de Schiller e da sua associação com a colpocitologia oncótica**

O teste de Schiller apresentou-se como muito sensível (87,2%) e pouco específico (13,3%), com baixa taxa de falsos negativos (12,8%) e elevada taxa de falsos positivos (86,7%). O mesmo acontecendo quando comparado com os critérios restrito e amplo do exame de Papanicolaou, nos quais as diferenças entre os três exames foram estatisticamente significativas de acordo com os IC 95%, comparando-se os valores das tabelas 06 e 07.

Ao se associar o TS com a CO, conforme os critérios restrito e amplo, houve um grande aumento da sensibilidade e uma diminuição muito acentuada da especificidade, ocasionando baixíssima taxa de falsos negativos e um excesso na taxa de falsos positivos, conforme os dados da tabela 07.

A partir da definição mais abrangente do resultado positivo do exame de Papanicolaou associado ao teste de Schiller, a sensibilidade aumentou de 71,3% para 96,8% ou seja, houve uma redução significativa de 25,5% na taxa de falsos negativos que passou de 28,7% para apenas 3,2%.

Entretanto, a especificidade diminuiu acentuadamente caindo de 84,6% (Tabela 06) para 8,1% (Tabela 07), com isso, houve um aumento significativo da taxa de falsos positivos de 76,4%, comparando-se os valores das tabelas 06 e 07. Ou seja, com a associação dos testes, na amostra estudada, a chance de terem sido detectadas mulheres verdadeiramente doentes foi de 96,8% e de não doentes de 8,1%. Essa associação foi responsável por 3,2% de resultados negativos na presença de doença (TFN) e por 91,8% de resultados positivos na ausência de doença (TFP).

O valor preditivo positivo nessa amostra foi muito baixo, assim 18,5% das mulheres diagnosticadas como positivas eram verdadeiramente doentes.

Tabela 07 - Distribuição das mulheres submetidas ao rastreamento do câncer cervical de acordo com os resultados dos exames: TS e CO associada ao TS em relação ao anátomo-patológico

Testes	Anátomo-patológico		S	E	VPP	VPN	TFN	TFP
	Com LIEAG n	Sem LIEAG n	IC 95%	IC 95%	IC 95%	IC 95%	IC 95%	IC 95%
<b>Teste de Schiller</b>								
Positivo	82	383						
Negativo	12	59	87,2%	13,3%	17,6%	83,1%	12,8%	86,7%
Total	94	442	78,4-92,9	10,4-17,0	14,3-21,5	71,9-90,6	7,1-21,6	83,0-89,6
<b>CO Restrito<sup>1</sup> com Teste de Schiller</b>								
Positivo	84	383						
Negativo	10	59	89,4%	13,3%	18,0%	85,5%	10,6%	86,7%
Total	94	442	80,9-94,5	10,4-17,0	14,7-21,8	74,5-92,5	5,5-19,1	83,0-89,6
<b>CO Ampla<sup>2</sup> com Teste de Schiller</b>								
Positivo	91	406						
Negativo	3	36	96,8	8,1	18,5	92,3	3,2%	91,8%
Total	94	442	90,4-99,2	5,8-11,2	15,2-22,2	78,0-98,0	0,8-9,7	88,8-94,2

<sup>1</sup>CO Positivo= NIC II e NIC III;

<sup>1</sup>CO Negativo= alterações benignas reativas/inflamação, ASCUS, AGUS, NIC I e efeito compatível com HPV;

<sup>2</sup>CO Positivo= ASCUS, AGUS, NIC I e efeito compatível com HPV, NIC II e NIC III;

<sup>2</sup>CO Negativo= alterações benignas reativas/inflamação.

Todavia, o valor preditivo negativo da associação foi muito alto, assim, foi determinado que 92,3% das mulheres diagnosticadas como negativas corresponderam às pacientes verdadeiramente sadias.

### 5.7 Relações entre a associação da colpocitologia oncótica negativa e teste de Schiller positivo com os fatores de risco

Na tabela 08 está apresentada a associação dos testes CO (amplo) e TS, divididos por grupos em relação à presença de LIEAG no anátomo-patológico. Por conseguinte, verificou-se que nos grupos, cujo teste de Schiller foi positivo e a CO positiva ou negativa, obteve-se um maior número de LIEAG no rastreamento, principalmente nesse último grupo (CO negativa e TS positivo) que sozinho rastreou 6,6% de LIEAG que passaram despercebidas pela CO.

Tabela 08 - Distribuição das mulheres submetidas ao rastreamento do câncer cervical de acordo com a combinação dos resultados dos testes CO (amplo) e TS por grupos, em relação às LIEAG

Testes		Resultado do Anátomo-patológico				<i>P</i> ( $X^2$ )
CO Amplo <sup>1</sup> com Teste de Schiller	Total	Com LIEAG n	%	Sem LIEAG n	%	
CO (-) e TS (-)	39	3	7,7	36	92,3	
CO (-) e TS (+)	362	24	6,6	338	93,4	< 0,01
CO (+) e TS (-)	32	9	28,1	23	71,9	
CO (+) e TS (+)	103	58	56,8	45	43,7	
<b>Total</b>	<b>536</b>	<b>94</b>	<b>17,5</b>	<b>442</b>	<b>82,5</b>	

<sup>1</sup>CO Positivo = ASCUS, AGUS, NIC I e efeito compatível com HPV, NIC II e NIC III;

<sup>1</sup>CO Negativo = alterações benignas reativas/inflamação e

*P*( $X^2$ ) = valor “*p*” do Teste Qui-quadrado.

Ao comparar essa associação com os fatores de risco (Tabela 09), a história atual ou passada de DST, a presença de imunossupressão e a combinação dos dois foram os únicos fatores que apresentaram significância estatística ( $p < 0,01$ ).

Tabela 9 - Distribuição das mulheres submetidas ao rastreamento do câncer cervical no grupo onde CO (amplo) negativa e TS positivo, segundo os fatores de risco para as LIEAG que foram significantes

Fatores de risco x CO <sup>1</sup> (-) e TS (+)	Anátomo-patológico				P(X <sup>2</sup> )
	Com LIEAG n	%	Sem LIEAG n	%	
História de DST					
Sim	7	18,9	30	81,1	0,0021
Não	17	5,4	296	94,6	
Total	24		326		
Imunossupressão					
Presente	5	29,4	12	70,6	0,0002
Ausente	19	5,8	311	94,2	
Total	24		323		
DST e/ou Imunossupressão					
Presente	3	30,0	7	70,0	0,0026
Ausente	21	6,0	331	94,0	
Total	24		338		

<sup>1</sup>CO Positivo = ASCUS, AGUS, NIC I e efeito compatível com HPV, NIC II e NIC III;

<sup>1</sup>CO Negativo = alterações benignas reativas/inflamação e

*P*( $X^2$ ) = valor “*p*” do Teste Qui-quadrado.

## **6 DISCUSSÃO**

### **6.1 Validade do estudo**

Conforme os resultados, as mulheres que foram ignoradas e conseqüentemente excluídas corresponderam a menos de 10% do total dos 596 prontuários da população-alvo entre janeiro de 2002 e dezembro de 2004. Essas perdas foram maiores em relação às lesões de menor gravidade, afastando assim, a possibilidade dos parâmetros diagnósticos da CO e do teste de Schiller ter sido subestimado, principalmente a sensibilidade.

Os casos verdadeiros negativos (CO, TS e colposcopia negativos) surgiram como outra limitação, pois não foram localizados, devido à falta de dados tanto do centro de saúde Bela Vista III como da Secretaria Municipal de Saúde de São José, interferindo nos valores reais, principalmente, da especificidade.

Essas perdas atentam tanto para a necessidade de informatização do sistema de prontuários da rede pública municipal como para a falta de organização, desconhecimento da importância e comprometimento por parte dos funcionários que trabalham e/ou são responsáveis pelo setor no centro de saúde, dentro do qual se localiza um serviço de referência para todo o município de São José, assim como os responsáveis pelo setor na própria secretaria.

A quase totalidade dos exames de colpocitologia foi classificada como satisfatória e a pequena proporção de exames limitados mostra as principais causas relatadas na literatura que são, em parte, responsáveis pelas taxas de falsos negativos, conseqüente aos erros na técnica de coleta do material para a CO (FRANCO et al., 2006).

### **6.2 Prevalências das lesões intra-epiteliais de alto grau (LIEAG) nos testes**

As prevalências de LIEAG encontradas nos testes de rastreamento (CO, TS e AP) foram mais elevadas, principalmente no AP (17,5%), quando comparada àquela encontrada em estudos como o realizado por Lonky et al. (1999) que constataram uma prevalência de 13,8% e por Drezet et al. (1996) de 1,8%. Porém, foi menor do que as prevalências encontradas por Mendes (1991) e Pinho e Mattos (2002), de 23,8% e 33,3%, respectivamente.

Isso pode ter acontecido, uma vez que a amostra foi do único serviço de referência municipal em colposcopia para onde são, rotineiramente, encaminhados os casos de alto risco para lesões intra-epiteliais cervicais, não correspondendo, portanto, à prevalência na população de mulheres de São José e sim, apenas à das mulheres incluídas que apresentaram os três exames de rastreamento em estudo (CO, TS e AP).

A prevalência de LIEAG na CO (2,9%), nesse estudo, embora seja de uma população de risco, esteve abaixo da verificado por De Deus et al. (1993) e Pinho e Mattos (2002) que encontraram 7% e 35,9%, respectivamente, e acima da verificada por Motta et al. (2001) de 0,3% e Cordeiro et al. (2005) de 0,1%.

Entretanto, com relação às prevalências encontradas por Serrano (2000), durante a 1ª Fase de Intensificação do Programa Nacional de Combate ao Câncer do Colo Uterino do Estado de Santa Catarina de 1998 (NIC II= 0,16%; NIC III= 0,14%), essas estão bem acima, pois, o estudo avaliou uma população geral de rastreamento, diferente do presente trabalho no qual a população-alvo estudada foi clínica, ou seja, de alto risco. Outra explicação para essa variação está no fato de apenas terem sido consideradas as mulheres que apresentaram os três exames em estudo, tendo sido excluídas aquelas que não apresentaram patologia e não foram submetidas à biópsia do colo uterino.

O período entre 2002 e 2004 corresponde aos primeiros anos de funcionamento do serviço de referência no município, cuja implantação ocorreu em 2000. Existiu, portanto, uma demanda reprimida de mulheres que necessitavam de colposcopia e tratamento, o que talvez explique, em parte, a alta prevalência de LIEAG.

Outros fatores que também podem justificar a diferença de prevalência observada na literatura são: a má qualidade da coleta que abrange: técnica, fixação, coloração e interpretação das lâminas, assim como a falta de controle de qualidade do laboratório de anatomia patológica do estado de SC (IAP), responsável pelos laudos da CO e do AP que não existia no período desse estudo e ainda não foi implantada até o momento.

Verificou-se também uma grande disparidade na correlação entre o laudo da CO e do AP, a qual justifica a grande discordância entre as prevalências desses dois testes.

Enquanto alterações sugestivas de lesão de alto grau na CO correlacionam-se muito bem com a histologia (AP), as atipias menores (significado indeterminado) e as consideradas lesões de baixo grau são confusas em sua interpretação e freqüentemente não se observa precisão diagnóstica, na qual certo número dessas lesões menores terá anormalidades de alto

grau comprovadas pelo exame histológico (LONKY et al., 1999; DORES, 2000; QUEIROZ, 2001; NETTO et al., 2001 e PEREYRA et al., 2002). Tal disparidade na correlação entre a CO e o AP poderá refletir nas taxas de falso negativos, encontradas no exame de CO.

A explicação para essa discordância está no fato da colpocitologia oncótica ser obtida por esfoliação celular da ectocérvice e endocérvice, sendo observadas, geralmente, células das camadas superficiais e intermediárias do epitélio escamoso e células cilíndricas do epitélio glandular, as quais, após a coloração, serão analisadas por profissionais citotécnicos ou médicos citopatologistas.

Já no anátomo-patológico, toda a espessura do epitélio estará representada na amostra a ser avaliada, ficando assim, mais fácil e correlato o diagnóstico, por isso é considerado o padrão ouro de comparação. As divergências ocorrem, principalmente, nos casos de LIEBG (NIC-I e alterações sugestivas de HPV) e nas lesões de alto grau, classificadas por Richart como NIC-II em que a superfície do epitélio pode estar íntegra e os elementos atípicos presentes nas camadas mais profundas não aparecem no esfregaço. Tais dados justificam a baixa correlação encontrada e também aumento nas taxas de falsos negativos.

### **6.3 Faixa etária das mulheres acometidas por LIEAG**

Nesse estudo, a maioria das mulheres acometidas por LIEAG estava na faixa etária de risco (25-59 anos), considerada pelo INCA (2006). Observou-se que a prevalência dessa lesão foi maior na faixa entre 31 e 35 anos, com queda gradativa até os 66 anos, corroborando com os achados de Armstrong et al. (1992, *apud* MOTTA et al., 2001), os quais constataram que tais lesões pré-invasivas apresentaram padrão etário de distribuição com aumento da incidência entre 30 e 35 anos.

Porém, uma fração relevante (12%) referente às lesões pré-invasivas esteve presente antes dos 25 anos. Tais lesões estão acometendo mulheres cada vez mais jovens, conforme destacaram De Palo et al. (2002). Os autores afirmaram que nos últimos vinte anos está ocorrendo uma constante diminuição da idade média das mulheres diagnosticadas tanto com lesões de alto grau como com Carcinoma Escamoso Invasor.

É importante salientar que, em alguns grupos etários jovens, principalmente naqueles entre 20 e 30 anos, a incidência das lesões precursoras cervicais tem aumentado não apenas pelo acesso aos serviços de saúde, determinado por algum grau de desenvolvimento

socioeconômico, mas pela maior exposição a agentes sexualmente transmissíveis e ao uso inadequado de métodos contraceptivos de barreira (KAVANAGH et al., 1996).

#### **6.4 Fatores de risco**

Os fatores de risco estudados como: a história de DST, o fumo, a paridade e a imunossupressão, que tiveram relação com o desenvolvimento de LIEAG, são igualmente encontrados por outros autores, mas funcionam como “fatores associados” ou co-fatores, pois, o fator de risco principal é a presença do HPV de alto risco oncogênico (Dôres, 2000; Pereyra et al. 2002; De Palo et al. 2002; Thuler, 2004 e INCA, 2006), cuja pesquisa não foi possível ser realizada nesse estudo, pelos métodos biomoleculares.

Os testes biomoleculares para identificação do HPV têm demonstrado uma elevada sensibilidade e uma especificidade um pouco menor do que a CO. Entretanto, existem ainda discussões a respeito de como seria a melhor maneira de utilizá-lo no rastreamento primário. Em países onde a CO é de boa qualidade, torna-se interessante a possibilidade do uso do teste para HPV como modalidade exclusiva para o rastreamento primário, reservando a CO para a triagem de mulheres com resultado HPV positivo (CUZICK et al., 2006). O mesmo nem sempre é registrado em países subdesenvolvidos, principalmente no que se refere à qualidade da CO.

O início precoce das atividades sexuais não esteve relacionado com o aparecimento das LIEAG, igualmente demonstrado por Petry et al. (2002).

O uso de anticoncepcional hormonal também não foi identificado como fator de risco associado com tais lesões nesse estudo, corroborando com os dados encontrados por Moreno et al. (2002).

Esses achados sugerem a existência de uma relação com o fator comportamental dessas mulheres e/ou de seus parceiros, uma vez que, o principal agente causal das lesões precursoras e do câncer cervical é o HPV e frequentemente, segundo Da Silva (2006), essa infecção ocorre durante a juventude e depende do comportamento sexual. Tal comportamento pode ser diferente entre as mulheres que usam anticoncepcionais e as que nunca usaram. É difícil para os pesquisadores determinarem o papel exato que podem ter os contraceptivos hormonais no desenvolvimento do câncer cervical (MORENO et al., 2002).



O viés de seleção parece ter grande importância nos estudos de doenças pré-cancerosas, pois torna a interpretação dos dados mais difícil. Por exemplo, o uso de contraceptivos hormonais pode influenciar no comportamento sexual e, por consequência, aumentar o risco da aquisição de HPV. Mulheres que usam contraceptivos hormonais orais (CHO) são mais rastreadas e, portanto, terão mais lesões intra-epiteliais diagnosticadas do que as não usuárias; devido à longa história natural do câncer cervical, em média 15 anos. Provavelmente, um grande número de mulheres que desenvolverão subsequente neoplasia seja exposto aos CHO que, atualmente, variam tanto na composição do tipo de estrogênio e progestágeno utilizados como na dosagem de cada um desses dois componentes (PARELLADA, 2006).

Foi verificada uma associação diretamente proporcional entre o número de partos vaginais e o aparecimento de LIEAG, corroborando com os resultados encontrados por Muñoz et al. (2002), os quais avaliaram o papel da paridade em mulheres HPV positivas em quatro continentes: África, América do Sul, Ásia e Europa. Talvez, esse achado possa ser explicado pelo aumento das áreas de metaplasia escamosa decorrente das roturas que acontecem no colo uterino durante o parto vaginal.

## **6.5 Desempenho diagnóstico dos testes**

Todos os valores encontrados para a sensibilidade, especificidade, taxa de falsos positivos e negativos, de acordo com o ponto de corte adotado como resultado positivo (restrito, intermediário e amplo) estão dentro dos parâmetros encontrados na literatura como na meta-análise realizada por Fahey et al. (1995). Essa apresentou variação de 11 a 99% para a sensibilidade, 14 a 97% para a especificidade e uma variação de 1 a 89% na taxa de falsos negativos e de 3 a 86% para taxa de falsos positivos.

Já na revisão sistemática realizada por Nanda et al. (2000), foram apresentadas as seguintes variações: 30 a 87% para a sensibilidade; 86% a 100% para a especificidade; 13 a 70% para taxa de falsos negativos e 0 a 14% para taxa de falsos positivos.

Como foi apresentado, o fato de o ponto de corte da CO ter variado para o rastreamento das lesões cervicais precursoras e adotado como resultado positivo as três possibilidades descritas acima, observou-se uma mudança nos níveis tanto da sensibilidade como da especificidade do teste da CO. Conforme se ampliou o critério diagnóstico para os

resultados considerados positivos, houve uma melhora acentuada da sensibilidade e uma diminuição da especificidade, mas, não tão acentuada nessa última. A TFN também diminuiu acentuadamente, embora tenha permanecido por volta dos 30%. Já a TFP aumentou menos consideravelmente (10%).

Os VPP decresceram até quase 50% conforme a ampliação dos critérios de corte; em contrapartida, os VPN aumentaram em quase 10%. Os valores preditivos positivo e negativo representam a probabilidade da existência ou não de doença conforme o resultado do teste for positivo ou negativo, respectivamente.

Uma justificativa para isso é que, testes em paralelo aumentam a sensibilidade, bem como o VPN para uma dada prevalência, acima dos valores de cada teste. Em contraposição, a especificidade e o VPP diminuem (FLETCHER et al., 2003). Então, no caso de testes aplicados dessa maneira, a possibilidade de uma doença ser omitida é bem menor, mas diagnósticos falsos positivos também são mais prováveis, gerando assim propensão para um excesso de diagnósticos falsos positivos, principalmente em centros de referência onde a prevalência da doença é mais alta.

Segundo Pereira (2005), enquanto a sensibilidade e a especificidade são propriedades exclusivas do teste diagnóstico e não variam consideravelmente, a não ser por mudanças na técnica ou por erros na sua aplicação, pressupõe-se que, isso aconteceu nesse estudo, uma vez que as lâminas para o esfregaço cérvico-vaginal foram coletadas e examinadas por vários profissionais, não foi possível a revisão das mesmas e não existia controle de qualidade do laboratório IAP no período entre 2002 e 2004.

Mudanças do ponto de corte entre doença e não doença alteram também a sensibilidade e a especificidade, as quais foram verificadas nesse estudo. E o valor preditivo de um teste é determinado não apenas pela sensibilidade e especificidade, mas também pela prevalência da doença, que pode mudar de um contexto para outro (FLETCHER et al., 2003). Ainda, segundo o mesmo autor, geralmente é necessário usar vários testes, em paralelo ou em série, para alcançar uma certeza diagnóstica aceitável, como é feito rotineiramente para o diagnóstico e confirmação das LIEAG e do câncer cervical.

Conforme Resolução nº 401, de 20 de dezembro de 2003 do Conselho Federal de Farmácia, “considera-se habilitado para exercer as atividades de citopatologia ou citologia clínica em todo corpo humano o farmacêutico que registrar, junto ao Conselho Regional de Farmácia de sua jurisdição, o certificado do Curso de Especialização em Citopatologia ou

Citologia Clínica, tendo competência legal e técnico-científica para executar laudos, emitir sugestões e também executar controle interno e externo de qualidade em Citopatologia”.

Nessa resolução, não é mencionado o número necessário de horas de treinamento nem o tempo de duração do curso de especialização para a capacitação do profissional farmacêutico, pois, no Brasil, existem cursos com duração de um ano e outros de dois meses.

Tal resolução foi acatada pelo Ministério da Saúde do Brasil, a fim de possibilitar o cadastramento de qualquer laboratório que tenha um profissional farmacêutico com curso de especialização em citopatologia ou citologia clínica.

Talvez, isso seja mais um fator que contribuiu para a diminuição da qualidade dos exames de CO, no que se refere à subjetividade e interpretação das lâminas, causas de resultados falsos positivos e, principalmente, de falsos negativos, apontadas na literatura que seriam mais bem controlados com a implantação do CQ nos laboratórios credenciados para execução da leitura e laudos da CO e do AP.

Quanto mais sensível um teste, melhor será seu valor preditivo negativo, ou seja, maior será a segurança de que um paciente com resultado negativo não apresente a doença em questão. Em contraposição, quanto mais específico for o teste, melhor será seu valor preditivo positivo, obtendo-se maior segurança e confirmação da doença no paciente que apresenta um resultado positivo (FLETCHER et al., 2003; PEREIRA, 2005; MEDRONHO et al., 2006).

Para Fletcher et al. (2003), resultados positivos, mesmo de um teste muito específico aplicado em populações de baixa prevalência da doença, poderão ser, em grande parte, falsos positivos. O mesmo acontece em populações com alta prevalência da doença, em que resultados negativos de um teste, mesmo sendo considerados de alta sensibilidade, poderão ser falsos negativos.

De acordo com as informações acima expostas, acredita-se que a escolha de um teste para rastreamento, nesse caso CO e TS, deve se basear na sensibilidade, pois testes muito sensíveis são úteis no diagnóstico de um processo em fase inicial, como é o caso das LIEAG, posto que, o objetivo é reduzi-las e consecutivamente excluí-las. Os testes mais específicos, como o AP, são úteis para confirmar o diagnóstico sugerido por outros, sendo particularmente necessários quando os resultados falsos positivos podem lesar a paciente física, emocional ou financeiramente.

Ao se associar o teste de Schiller, aplicado de forma paralela, ou seja, logo após a coleta para CO, foi uma tentativa para minimizar a TFN, principal problema encontrado no

rastreio das lesões precursoras e do próprio câncer cervical quando se utiliza apenas o exame da CO. As principais consequências são o retardo ou falta de tratamento das pacientes ou a perda do seguimento dessas mulheres, uma vez que a cobertura do exame Papanicolaou no Brasil é extremamente baixa (QUEIRÓZ et al., 2001). No caso da TFP, isso acarretaria a necessidade de uma investigação complementar por meio dos exames de colposcopia e anátomo-patológico, os quais levariam ao aumento de gastos, bem como poderia gerar algum grau de ansiedade, dependendo da mulher.

Os valores encontrados para os parâmetros diagnósticos do teste de Schiller concordam com os achados de Sankaranarayanan et al. (2004) para a sensibilidade, em cujo estudo variou de 77,8 a 98%, mas não para a especificidade que, no presente estudo, esteve abaixo da verificada por esses autores, e cuja variação observada foi de 73,0 a 91,3%. Já o VPP (17,6%) foi um pouco mais elevado e o VPN (83,1%) um pouco mais baixo em relação aos valores apresentados pelo mesmo estudo, os quais corresponderam a 13,3% e 99,8%, respectivamente.

Uma provável explicação para tais diferenças está associada à superestimação da sensibilidade e especificidade dos testes no estudo indiano. Verifica-se que os possíveis casos verdadeiros positivos no padrão ouro e negativos em todos os outros métodos utilizados como rastreio são desconhecidos e, portanto, equivocadamente computados no cálculo dos indicadores de validade como aconteceu no estudo realizado em Recife-PE, por Cordeiro et al. (2005) quando verificaram a acurácia da IVA.

Haja vista o teste de Schiller ser um exame de baixo custo e acessível a todas as unidades de saúde, verificou-se um grande incremento na sensibilidade, porém à custa de uma perda acentuada da especificidade, gerando TFN baixíssimas, mas TFP extremamente elevadas. Os resultados obtidos referem-se às respostas: muito sensível (87,2%) e pouco específico (13,3%), quando associadas ao exame de CO, cujos resultados positivos, considerados de acordo com os critérios de corte, foram o restrito e o amplo.

Devido à associação do TS e da CO com critério amplo, foi possível detectar um percentual de 96,8% de mulheres verdadeiramente doentes (S) na população estudada e 92,3% dessas, diagnosticadas como negativas pelos testes, corresponderam às verdadeiramente sadias (VPN) e com a baixa taxa de 3,2% de falsos negativos; poucas mulheres seriam perdidas, não tratadas ou teriam seus diagnósticos e posteriores tratamentos feitos tardiamente, caso elas repetissem regularmente seus exames de CO.

Como consequência, 91,8% das mulheres apresentaram a chance de não terem a doença quando o resultado da associação dos testes foi positivo (TFP), o que acarretaria investigação complementar via exame colposcópico e biópsia dirigida com anátomo-patológico, caso fosse necessário. Haveria também um aumento nos gastos e um grau de estresse na paciente sendo, portanto, inviável do ponto de vista de saúde pública.

Explicações possíveis para essas modificações nos parâmetros diagnósticos, principalmente, a diminuição acentuada da especificidade, baixo VPP e altas TFP são em decorrência do teste de Schiller impregnar apenas células das camadas superficial e intermediária do epitélio escamoso com qualquer alteração do seu glicogênio citoplasmático. Tal resposta está associada à falta de coloração das lesões que estejam localizadas no epitélio glandular, pois essas células são pobres em glicogênio no citoplasma. As lesões localizadas no interior do canal endocervical são, muitas vezes, a causa dos falsos negativos, também observados na CO e mais raramente, na colposcopia.

Outra explicação para o alto índice da TFP é a utilização de um teste de inspeção visual, mais subjetivo e sujeito à interferência de fatores externos como a iluminação (foco de luz), a interpretação do examinador e de fatores locais do próprio trato genital inferior como sua anatomia, trofismo do epitélio cervical e ausência ou presença de inflamação, decorrentes de cervicites ou vaginites.

Há uma importante questão a se considerar com relação à prevalência das LIEAG, pois se referem a um serviço de referência para onde são encaminhados os casos de alto risco. As mesmas não correspondem aos parâmetros encontrados na população em geral, e isso pode ter influenciado muito no resultado dessa associação dos testes aplicados em paralelo.

Assim, conforme Medronho et al. (2006), a utilização de testes de triagem (*screening*) para doenças na população em geral tende a classificar muitos indivíduos como falsos positivos, pois a prevalência da maioria dessas doenças na população geralmente é muito baixa.

Portanto, a especificidade dessa associação de testes não foi a desejada para o rastreamento da população geral e nem para essa população clínica.

Na literatura, não existem estudos comparativos que tenham sido efetuados com essa metodologia e realizados em uma população de alto risco.

Seria importante averiguar a partir de outro estudo como se comportaria essa associação de testes no rastreio das lesões precursoras do câncer cervical na população em

geral, onde se sabe que o risco e a prevalência são bem menores que em um serviço de referência.

Considerando-se a análise da CO com critério amplo, associada ao teste de Schiller, dividida por grupos em relação à presença de LIEAG no padrão ouro (AP), constatou-se que, nos grupos cujo TS foi positivo com CO positiva ou negativa, obteve-se o maior número de lesões no rastreamento e verificou-se que o TS sozinho rastreou 6,6% de LIEAG, as quais passariam despercebidas pela CO, ou seja, casos falsos negativos.

Nos casos em que a CO foi negativa e o TS positivo, na presença DST, de imunossupressão ou de ambos, de acordo com a análise, sugere-se que, talvez, na presença desses fatores, o exame colpocitológico devesse ser repetido com menor intervalo de tempo (4 a 6 meses). Isso aumentaria a chance de se diagnosticar uma LIEAG de maneira precoce e evitar-se-iam resultados falsos negativos da CO, observados nesse grupo.

Os métodos de inspeção visual, sobretudo o teste de Schiller, têm sido avaliados em vários estudos, mas, com menor ênfase. No geral, todos os testes de rastreamento, particularmente os testes visuais detectam predominantemente lesões do epitélio escamoso e apresentam valor limitado na detecção de lesões precursoras glandulares, decorrentes das dificuldades na amostragem e visualização do canal endocervical, e da menor experiência entre o examinador em reconhecer o Adenocarcinoma (SANKARANARAYANAN et al. 2005). Isso pode justificar os resultados encontrados no grupo em que a CO foi positiva e o teste de Schiller negativo, cujo AP demonstrou a existência de LIEAG.

Partindo-se de um conceito mais amplo de prevenção que significa reduzir a mortalidade e morbidade, causadas por uma doença considerada problema de saúde pública, na prática, compreendem-se ações que evitem a instalação da enfermidade e/ou permitam detectá-la antes de sua manifestação clínica e também reduzam seus efeitos mórbidos quando essa já estiver instalada (NETTO et al., 2006).

Entretanto, quando se fala em rastreamento ou *screening* para o câncer de colo uterino, o objetivo é selecionar ou diagnosticar o maior número possível de mulheres que realmente tenham a doença ainda em estágio inicial, e que sejam possibilitados o tratamento e a cura em quase 100% dos casos, segundo relatos de vários autores.

Condutas como a proposta feita por Cuzick et al (2006), utilizando-se a captura híbrida II como teste de rastreamento primário nos programas de prevenção do câncer cervical, a fim de deixar a CO como método secundário ou complementar, quando esse

apresentar resultado positivo, pode ser viável para países desenvolvidos como os Estados Unidos da América. Esses têm uma boa qualidade de exames de CO e o teste de DNA-HPV tem um baixo custo em relação à Colposcopia, além de ser acessível à população em geral. Tal fato é diferente nos países em desenvolvimento como o Brasil, onde, além da cobertura do câncer cervical pela CO ser muito baixa, o valor da captura híbrida é extremamente elevado e ainda não consta na lista dos procedimentos aprovados para reembolso no SUS.

Outro fator a ser considerado é que os programas de prevenção contra o câncer cervical nos países desenvolvidos, sobretudo os da Europa, são muito eficazes e têm uma excelente cobertura, além das características da população e extensão territorial serem diferentes do Brasil

Caetano e Caetano (2005), após análise econômica feita por um estudo comparativo de custo-efetividade entre a captura híbrida I e a colpocitologia convencional, realizado pelo INCA, mostraram que, para detectar um caso positivo a mais é necessário um investimento de R\$ 14.586,86 reais para o teste de Papanicolaou; R\$47.805,30 reais para a combinação do teste de Papanicolaou com o teste de captura híbrida I para HPV e R\$ 146.638,86 para o teste de HPV, aplicado de forma isolada. Porém, não existem dados com relação à colposcopia e ao anátomo-patológico.

Estudos qualitativos indicaram que mulheres quando recebem um resultado positivo do teste para HPV sentem-se ansiosas, preocupadas com seus relacionamentos sexuais, aflitas em relação a sua saúde futura e apreensivas a respeito de como revelar ou relatar o resultado para seus amigos e familiares (CUZICK et al., 2006).

As reações emocionais geradas em mulheres com teste de HPV positivo são piores do que as geradas com um resultado de Papanicolaou alterado. Elas preferem realizar imediatamente o exame de colposcopia do que repetir o teste biomolecular após um ano. Conclui-se com isso que há uma maior necessidade de informação, orientação e educação em saúde com relação ao vírus HPV, hoje considerado como uma DST e, tal fato é suficiente para apavorá-las.

A introdução dos métodos biomoleculares (DNA-HPV) permitiu que se obtivesse um melhor e atual conhecimento da epidemiologia do câncer cervical já que o vírus HPV está diretamente envolvido na sua gênese, e, esse câncer é, atualmente, considerado uma DST. Por intermédio da determinação de quais os subtipos oncogênicos (alto risco) mais prevalentes nos casos dos carcinomas e lesões precursoras cervicais e não oncogênicos (baixo

risco) no caso das verrugas genitais (condilomas) conseguiu-se a elaboração das atuais e promissoras vacinas bivalente (subtipo 16 e 18) e quadrivalente (subtipos 16, 18, 6 e 11) contra os subtipos do vírus HPV mais comumente encontrados na população mundial.

Recentemente, algumas agências de regulamentação de vários países como a agência para regulamentação de medicamentos americana - *Food and Drug Administration* (FDA)/USA e a brasileira - Agência nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA/ MS) - aprovaram a comercialização da primeira vacina para prevenção das infecções mais comuns que causam a Condilomatose Genital (HPV 6 e 11) e o câncer do colo uterino (HPV 16 e 18). A incorporação da vacina contra o HPV pode se constituir, no futuro, em uma importante ferramenta-controle do câncer cervical (INCA, 2007).

No Brasil e no município de São José, onde as coberturas pelo exame de CO são baixas, refletindo falhas na abordagem e no rastreamento pelas políticas públicas implantadas de acordo com as recomendações do Programa Viva Mulher, que já têm mais de dez anos, nunca foram efetivas.

Mais recentemente, com a implantação do Programa de Saúde da Família (PSF) pelo governo federal, verificam-se as faltas de conhecimento sobre o HPV/câncer cervical; de preparo para coleta do material para a CO; de interesse e principalmente, a falta de busca ativa das mulheres com prováveis LIEAG pelos profissionais das equipes desse programa que é de extrema importância e abrange todos os estados da federação.

As faltas apontadas acima têm gerado um exagero nas solicitações de colposcopias e uma piora com relação às reações emocionais das mulheres josefenses.

Além disso, foi constatado que essas mulheres não têm informação a respeito do HPV na gênese do câncer do colo uterino, nem dão a devida importância ao exame de CO como método de rastreamento para esse tipo de câncer e suas lesões precursoras.

Tais dados reforçam que os testes biomoleculares para HPV, além de mais onerosos, ainda hoje, provocam reações emocionais adversas, piores do que as causadas pela CO.

A população ainda necessita de maiores informações, suporte emocional e orientações sobre a história natural do HPV, do importante papel da CO e de outros métodos utilizados no *screening* das lesões intra-epiteliais e carcinomas cervicais.

Embora se faça necessário um estudo de custo - efetividade, talvez seja muito menos oneroso aumentar o número de colposcopias e de AP para o diagnóstico precoce de um câncer cervical em estágio inicial e suas lesões precursoras do que as cirurgias radicais,



complementadas freqüentemente com radioterapias, quimioterapias, de mau prognóstico e com consecutivas internações, quando esse já se tornou invasor.

Até a década de 1990, o teste de Papanicolaou convencional constituiu-se na principal estratégia utilizada em programas de rastreamento voltados para o controle do câncer cérvico-uterino (INCA, 2007). Novos métodos de rastreamento como os testes de detecção do DNA do HPV e a inspeção visual do colo uterino com ácido acético (VIA) ou Lugol (VIL ou teste de Schiller) são apontados em vários estudos como eficazes na redução da taxa de mortalidade por câncer cervical. Essa citação feita pelo INCA (2007) é genérica, não mostra os estudos que a justifiquem, nem o percentual de redução da mortalidade por câncer do colo uterino.

No Brasil, o exame citopatológico é a estratégia de rastreamento recomendada pelo Ministério da Saúde, prioritariamente, para mulheres de 25 a 59 anos.

Conforme experiência demonstrada pela *The Alliance for Cervical Câncer Prevention* (ACCP) / USA, é com criatividade, flexibilidade e uso bem definido dos recursos que a injusta responsabilidade das mulheres de sofrer ou morrer de câncer cervical em países pobres ou com poucos recursos pode ser nitidamente reduzida (TSU e POLLACK, 2005).

## 7 CONCLUSÕES

De acordo com os dados verificados nesse estudo, concluiu-se que:

1. A aplicação do teste de Schiller mediante a coleta da colpocitologia oncótica para rastreamento das lesões precursoras do câncer do colo uterino (LIEAG), devido à baixa especificidade do teste de Schiller, apresentou-se como um método com validade limitada nessa população.
2. O teste de Schiller apresentou boa sensibilidade (87,2%) e baixa especificidade (13,3%), alto VPN (83,1%) e baixo VPP (17,6%), o que ocasionou alta taxa de falsos positivos (86,7%) e baixa taxa de falsos negativos (12,8%).
3. A colpocitologia oncótica, de acordo com os critérios nos quais se considerou o resultado como positivo, variou bastante com relação à sensibilidade (critério restrito = 16,0%, intermediário = 29,8% e amplo = 71,3%); foram geradas altas taxas de falsos negativos mas, sua especificidade variou pouco, mantendo-se sempre boa, conforme tais critérios de cortes adotados (restrito = 100%, intermediário = 95,5% e amplo = 84,6%).
4. A aplicação de forma paralela, do teste de Schiller com a colpocitologia oncótica, apresentou-se como muito sensível (96,8%) e houve redução dos falsos negativos para 3,2%. Entretanto, houve uma perda acentuada da especificidade (8,1%) e um excesso de falsos positivos de 91,8%.
5. Por se tratar de um serviço de referência municipal, a prevalência de LIEAG foi muito alta em todos os testes diagnósticos (CO = 2,8%, TS = 15,3%, AP = 17,5%).
6. Os fatores de risco estabelecidos para as LIEAG foram: idade entre 25 - 59 anos; história de DST (passada ou presente); hábito de fumar; imunossupressão (inata ou adquirida); multiparidade e parto por via vaginal; esses dois últimos estão diretamente relacionados com número de vezes que ocorreram.

Tais dados confirmam que o exame de CO convencional pela técnica de Papanicolaou ainda é o melhor teste de rastreamento primário para as lesões precursoras e câncer do colo uterino, apesar do elevado número de falsos negativos.

## 8 RECOMENDAÇÕES

Necessita-se de mais estudos, preferencialmente, prospectivos com amostras mais abrangentes de uma população geral e de baixo risco para que melhor avaliem a validade da associação do teste de Schiller com a colpocitologia oncótica.

É preciso esclarecer às pacientes que a colpocitologia oncótica é primariamente um método de rastreio e que um resultado negativo não invalida outros achados clínico-laboratoriais; e, mesmo que a vacina anti-HPV chegue à rede pública, faz-se necessária sua coleta regular.

Diante de co-fatores como a presença de DST, de imunossupressão ou de ambos, talvez, faz-se necessária a repetição do exame de CO em um menor intervalo de tempo (4 a 6 meses) ou mesmo, partir para avaliação colposcópica direta, a qual aumenta a chance de diagnosticar uma LIEAG de maneira precoce.

Há necessidade dos laboratórios, serviços de saúde e organizações profissionais tomarem iniciativa para garantir que todos os laboratórios de *screening* de material cervicovaginal adotem procedimentos de controle de qualidade interna e externa, regular e sistematicamente em toda Santa Catarina, melhorando assim, a acurácia dos exames de CO e AP.

Diante da baixa cobertura da CO no Brasil, principalmente em relação às usuárias do SUS e em virtude da falta de Controle de Qualidade e do cadastramento de qualquer laboratório que tenha um profissional citotécnico especializado, questiona-se a recomendação do Ministério da Saúde e do INCA em manter a conduta de repetir a CO a cada 3 anos após 2 exames de CO consecutivos e normais, em vez de repeti-lo anualmente, além de estendê-lo a toda população feminina sexualmente ativa, sobretudo para idade abaixo dos 25 anos.

Existe também, como salientaram Netto et al. (2006), “a necessidade de prévias informações e orientações para as diferentes camadas da população, principalmente nas mais simples. A desinformação é uma das grandes barreiras para o êxito de qualquer projeto que objetive a prevenção. Mesmo que haja oferta desse serviço nas unidades públicas de saúde, isso não representa garantia de adesão à sua prática pelas mulheres”.

Atualmente, verifica-se que essa desinformação e falta de preparo para a coleta da CO está presente também entre os próprios profissionais de saúde, principalmente, entre que

fazem parte do Programa de Saúde da Família, o qual é considerado pelo Ministério da Saúde uma referência nacional, fazendo-se necessária, educação continuada desses profissionais por meio de capacitações regulares.

Baseando-se nisso, os achados desse estudo podem ser de grande valia como metodologia de rastreamento, pois, o importante é a prevenção ou a detecção precoce que são muito menos traumáticos emocionalmente para as mulheres e muito menos onerosos para as instituições de saúde do que os tratamentos de alta complexidade que serão despendidos, com efeitos adversos terríveis e deletérios à saúde de muitas mulheres, quando o câncer já estiver se instalado.

## 9 REFERÊNCIAS

1. ABULAFIA, O.; PEZZULLO, J. C.; SHERER, D. M. **Performance of ThinPrep liquid-based cervical cytology in comparison with conventionally prepared Papanicolaou smears: a quantitative survey.** *Gynecol Oncol.* v 90, p. 137-44, 2003.
2. ARBYN, M.; SASIENI, P.; MEIJER, C. J. L. M. et al. **Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: A summary of meta-analyses.** *Vaccine.* v.24, n. 3, p. 78-89, 2006.
3. ARMSTRONG, B.K.; MUÑOZ, N.; BOSH, F. X. **Epidemiology of cancer of the cervix.** In \_\_\_\_\_. *Gynecologic Oncology.* 2ª ed. Edinburgh: Churchill-Livingstone, 1992. p.11-29.
4. ANSCHAU, F. e GONÇALVES, M. A. G. **Citologia Cervical em Meio Líquido versus Citologia Convencional.** *Femina.* v. 34, n, 5, p. 329-34, 2006.
5. BENEDET, L. S.; MASTISIC, J. P.; BERTRAND, M. A. **An analysis of 84.244 patients from British Columbia cytology-colposcopy program.** *Ginecol Oncol.* n. 92, p. 127-34, 2004.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Atlas de mortalidade por câncer no Brasil 1979-1999.** - Rio de Janeiro: INCA, 2002. Disponível em:  
<<http://www.inca.gov.br/vigilancia/mortalidade.html>> Acesso em 10 dez 2007.
7. BRODER, S. From the National Institutes of Health. **Rapid Communication - The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses--Report of the 1991 Bethesda Workshop.** *JAMA.* v. 267, p.1892, 1992.
8. CAETANO, R.; CAETANO, C. M. M. **Custo efetividade no rastreamento do câncer cérvico uterino no Brasil: estudo exploratório.** Rio de Janeiro, 2005 p.1-60.  
Disponível em:  
<<http://www.inca.gov.br/inca/Arquivos/HPV/relatorio%20do%20estudo%20HPV.pdf>>.  
Acesso em: 03 mai. 2006.
9. CAMPANER, A.B.; GALVÃO, M. A. L.; SANTOS, R. E.; NADAIS, R. F.; PIATO, S. **Comportamento das células de Langerhans intra-epiteliais cervicais em pacientes fumantes portadoras de Neoplasia intra-epitelial cervical 3 (NIC III).** *Revista Brasileira de Genitoscopia.* São Paulo, v. 1, n. 2, p. 14-18, out./nov./ dez. 2006.

10. CARTIER, R. In: \_\_\_\_\_. **Colposcopia Prática**. 2. ed. São Paulo: Roca, 1986. p. 40.
11. CARVALHO, C. R. N.; MESQUITA, J.; RIBALTA, J. C. L. **Vacinas Anti-Papilomavírus Humano**. *Boletim da ABG – Educação Continuada em Genitoscopia*. p. 1-2, mar 2007.
12. CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA-CRF. **Resolução nº401, de 20 de novembro de 2003**. Brasília, 2003. Disponível em: <[www.cff.org.br](http://www.cff.org.br)> Acesso em 02 dez 2007.
13. CORDEIRO, M. R. A.; COSTA, H. L. F. F.; ANDRADE, R. P. et al. **Inspeção visual do colo uterino após aplicação de ácido acético no rastreamento das neoplasias intra-epiteliais e lesões induzidas por HPV**. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* v. 27, n. 2, p.51-7, 2005.
14. CUZICK, J.; MAYRAND, M. H.; RONCO, G.; SNIJDERS, P.; WARDLE, J. **Chapter10: New dimensions in cervical cancer screening**. *Vaccine*. v. 24, n. 3, p. 90-7, 2006.
15. DA SILVA, T. T. **Papilomavírus: Testes Moleculares e Rastreamento do Câncer Cervical**. *Femina*. Rio de Janeiro. v. 34 n. 2, p. 115-21, fev. 2006.
16. DEACON, J. M.; EVANS, C. D.; YULLE, R. et al. **Sexual behavior and smoking as determinants of cervical HPV infection and CIN3 among those infected: a case-control study nested within the Manchester cohort**. *Br. J. Cancer*. n. 88 p. 1565-72. 2000.
17. DE DEUS, J. M.; LIMA, F. A. S.; ESCOBAR, A. E.; GRABERT, H. **Prevenção do câncer do colo uterino. Avaliação de uma metodologia alternativa: a colposcopia duplamente seletiva**. *J. bras. Ginec.* v. 103, n. 8, p. 291-295, 1993.
18. DE PALO, G.; CHANEN, W.; DEXUS, S. Trad. Garibalde Mortoza Júnior. O colo uterino. In: \_\_\_\_\_. **Patologia e Tratamento do Trato Genital Inferior**. Rio de Janeiro: MEDSI, 2002. p. 2 -123.
19. DHAR, P. J.; KAMAK, D.; BHAN, R. et al. **Abnormal Cervicovaginal Cytology in Women with Lupus: a Retrospective Cohort Study**. *Gynecologic Oncology*. v. 82, n. 1, p.4-6, jul., 2001.
20. DÔRES, G. B. **Rastreamento do câncer do colo uterino com métodos morfológicos e biomoleculares**. *Jornal da SOGESP*. São Paulo, v. 3. n. 16, p. 117-119, abr. 2000.

21. DREZETT, J.; PINOTTI, J. A. et al. **Avaliação colpocitológica, colposcópica e histológica de 379 colos uterinos com teste de Schiller positivo.** *Rev. ginecol obstet.* São Paulo, v. 7. n. 3, p. 139-144, 1996.
22. FAHEY, M. T.; IRWIG, L.; MACASKILL, P. **Meta-analysis of test accuracy.** *Am J. Epidemiol.* v. 141. n. 7, p. 680-689, 1995.
23. FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S. W.; FLETCHER, E. H. Trad. Maria Inês Schimidt et al. Diagnóstico. In \_\_\_\_\_. **Epidemiologia Clínica: Elementos Essenciais.** Porto Alegre: ARTMED, 2003. Cap. 03. p 52-82.
24. FRANCO, R.; AMARAL, R. G. et al. **Fatores associados a resultados falso-negativos de exames citopatológicos do colo uterino.** *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* São Paulo, v. 28 n. 8, p. 479-85, 2006.
25. GUNNELL, A. S. et al. **Synergy between cigarette smoking and human papillomavirus type 16 in cervical cancer in situ development.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* n.15, p. 2141-7, 2006.
26. GRINSZTEJN, B. et al. **High prevalence of genital intra-epithelial neoplasia in a cohort of HIV infected women in Rio de Janeiro (RJ) Brazil.** XIV International AIDS Conference. p. 7-12, jul. 2002.
27. HEATLEY, M. K. **A critical evaluation of the use of Schiller test in selecting blocks from the uterine cervix in suspected intraepithelial neoplasia.** *The Ulster Medical Journal*, v. 64 n. 2, p. 147-50, Oct., 1995.
28. IARC Working Group. **Cervix cancer screening.** International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, IARC Press: 2005
29. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA - Ministério da Saúde do Brasil). **Estimativas 2006.** Rio de Janeiro, 2006. Disponível em: <[www.inca.com.br](http://www.inca.com.br)>. Acesso em: 03 mai. 2006.
30. \_\_\_\_\_. **Estimativas 2008.** Rio de Janeiro, 2007. Disponível em: <[www.inca.com.br](http://www.inca.com.br)>. Acesso em: 07 dez. 2007.
31. \_\_\_\_\_. **Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Condutas Preconizadas (recomendações para profissionais de saúde).** 2. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2006.
32. \_\_\_\_\_. **Periodicidade de realização do exame preventivo do câncer do colo do útero: normas e recomendações do INCA.** *Rev Bras Cancerol.* v. 1. n. 48, p. 13-15, 2002.

33. \_\_\_\_\_. **Inquérito domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis: Brasil, 15 capitais e Distrito Federal, 2002-2003.** Rio de Janeiro (Brasil): INCA, 2004. Disponível em: <[www.inca.com.br](http://www.inca.com.br)>. Acesso em: 07 abr. 2007.
34. KAVANAGH, A. M.; SANTOW, G.; MITCHELL, H. **Consequences of current patterns of Pap smear and colposcopy use.** *J Med Screen.* n. 3, p. 29-34, 1996.
35. KYRGIU, M.; TSOUMPOU, I.; VREKOUSSIS, T. et al. **the up-to-date evidence on colposcopy practice and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: the Cochrane colposcopy and cervical cytopathology collaborative group (C5 group) approach.** *Cancer treatment Reviews.* n. 32, p. 516-523, 2006.
36. KUPER, H.; ADAMI, H. O.; BOFFETTA, P. **Tabaco use, cancer causation and public health impact.** *J.Intern. Med.* v.251, p. 455-66, 2002.
37. LONKY, N. M.; SADEGHI, M.; TSADIK, G.W.; PETITTI, D. **The clinical significance of the poor correlation of cervical dysplasia and cervical malignancy with referral cytologic results.** *Am J Obstet Gynecol.* v.181, n 3, p. 560-66, 1999.
38. MARTINS, L. F. L.; THULER, L. C. S.; VALENT, J. G. **Cobertura do exame de Papanicolaou no Brasil e seus fatores determinantes: uma revisão sistemática da literatura.** *Rev Bras Ginecol Obstet.* Rio de Janeiro, v. 27. n. 8, p. 485-492, ago. 2005.
39. MASSAD, L. S. *et al.* **Evolution of cervical abnormalities among women with HIV-1: evidence from surveillance cytology in the women's interagency HIV study.** *J Acquir Immune Defic Syndr.* v. 27, n. 5, p. 432-42, 2001.
40. MASSAD, L. S.; COLLINS, Y. C. **Strength of correlations between colposcopic impression and biopsy histology.** *Gynecol Oncol.* n.89, p. 424-8, 2003
41. MEDRONHO, R. A.; CARVALHO, D. M.; BLOCH, K. V.; LUIZ, R. R.; WERNECK, L. G. **Testes Diagnósticos.** In. \_\_\_\_\_. **Epidemiologia.** São Paulo: Atheneu, 2006. Cap. 18. p. 259-70.
42. MENDES, L. G. **Associação de métodos diagnósticos no programa de prevenção do câncer cérvico uterino - realidade de uma unidade sanitária.** *Rev. Bras. Med.* v. 48. n. 5, p. 246-49, mai. 1991.
43. MILLER, A. B.; NAZCEK, S.; SINGER, A. et al. **Report on consensus conference on cervical cancer screening and management.** *Int. J. Cancer.* v. 88. n. 3, p. 440-47, 2000.



44. MIYAURA, W. E. **Automação no rastreamento de atípias cervicais em preparados citológicos ThinPrep.** *LAES & HAES*. n. 165, p. 142-8, 2007.
45. MORENO, V.; BOSCH, F. X.; MUNOZ, N. et al. **Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: The IARC multicentric case-control study.** *Lancet*. v. 359, n. 9312, p. 1085–1092, 2002.
46. MOTTA, E. V.; FONSECA, A. M.; BAGNOLI, V. R.; RAMOS, L. O.; PINOTTI, J. A. **Colpocitologia em ambulatório de ginecologia preventiva.** *Rev. Ass. Med. Bras.* São Paulo, v. 47. n. 4, p. 302-10, 2001.
47. MUÑOZ, N.; FRANCESCHI, S. BOSETTI, C. et al. **Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study.** *Lancet*. v.359, p.1093-101, mar 2002.
48. NANDA, K.; MACROW, D. C.; MYERS, E. R. et al. **Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review.** *Ann Intern Med*. v. 132. n. 10, p. 810-19, 2000.
49. NETTO, A. R.; RIBALTA, J. C. L.; FOCHI, J.; BARACAT, E. C. **Avaliação dos métodos empregados no programa nacional de combate ao câncer do colo uterino do ministério da saúde.** *Rev Bras Ginecol Obstet*. Rio de Janeiro, v. 23. n. 4, p. 200-15, 2001.
50. \_\_\_\_\_. **Avaliação crítica da estrutura do programa nacional de combate ao câncer do colo uterino do ministério da saúde do Brasil,** *Femina*. Rio de Janeiro, v. 29. n. 8, p. 555-60, set. 2001.
51. NETTO, A. R.; RIBALTA, J. C. L.; FOCHI, J. **A dimensão da prevenção e o câncer do colo uterino.** *Femina*. São Paulo, v. 34 n. 2, p.87-9, fev. 2006.
52. OKADA, M. M. K.; GONÇALVES, M. A. G.; GIRALDO, P. C. Epidemiologia e Patogênese do Papiloma Vírus Humano. In \_\_\_\_\_. **I Consenso Brasileiro de HPV (São Roque-SP, 1999).** Editores: Júlio José M. Carvalho, Nadir Oyakawa. São Paulo: BG Cultural, 2000, p.1-5.
53. **Organizacion Panamericana de la Salud - OPAS. La Salud de los adolescentes y los jóvenes en las Américas: escribiendo el futuro.** Washington (DC) OPAS, 1995.
54. **Pacto de Indicadores de Atenção Básica 2006.** Secretaria do Estado da Saúde de SC. Florianópolis, 2006. Disponível em: <<http://www.saude.sc.gov.br>> . Acesso em: 06 mai. 2006.

55. PEREIRA, M. G. Aferição dos eventos. *In* \_\_: **Epidemiologia: teoria e prática**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005 cap.17. p. 358-75
56. PARELLADA, C. I. **Contracepção e terapia hormonal na mulher com infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV)**. *Revista Brasileira de Genitoscopia*. v. 1, n. 1, p. 9-13, jul/ago/set. 2006.
57. PEREYRA, E. A. G.; CHUERY, A. C. S.; PARELLADA, C. I. **Lesão intra-epitelial cervical de baixo grau: diagnóstico, tratamento e segmento**. *CERVICOLP*. São Paulo, 2002. p. 1-5. Disponível em: <[www.digene.com.br/banco\\_not/65\\_atualiz.htm](http://www.digene.com.br/banco_not/65_atualiz.htm)>. Acesso em: 06 mai. 2006.
58. PEREYRA, E. A. G.; PARELLADA, C. I. **Entendendo melhor a infecção pelo Papilomavírus Humano**. São Paulo: ARTSMED-Editora Médico-Científica, jun.2003. p.3-13.
59. PEREYRA, E.A.G.; GUERRA, D. M. M.; FOCHI, J.; FONSECA, A. M.; PINOTTI, J. A. Indicações da Colposcopia. *In*: \_\_. **Atlas de Colposcopia**. São Paulo: Byk Química, 1994. p. 8
60. PETRY, U. K.; BÖHMER, G.; IFTNER, T.; DAVIES, P.; BRUMMER, O.; KÜHNLE, H. **Factors associated with an increased risk of prevalent and incident grade III cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer among women with Papanicolaou tests classified as grades I or II cervical intraepithelial neoplasia**. *Am J Obstet Gynecol*. v.186, p. 28-34, 2002.
61. PINHO, A. A.; FRANÇA, J. I. **Prevenção do câncer de colo do útero: um modelo teórico para analisar o acesso e a utilização do teste de Papanicolaou**. *Rev. Bras. Saúde materna infantil*. Rio de Janeiro, v. 3, n.1, p. 95-112, 2003.
62. PINHO, A. A.; MATTOS, M. C. F. I. **Validade da citologia cervicovaginal na detecção de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas de colo uterino**. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. Rio de Janeiro, v. 38 n. 3, p. 225-31, 2002.
63. PINOTTI, J. A.; TEIXEIRA, L. C. **Controle do câncer ginecológico e mamário**. Campinas: UNICAMP, 1987, p.17.
64. QUEIROZ, C. **Resultados falsos negativos na citologia cervical: causas e como evitar**. *Femina*. Rio de Janeiro, v. 29. n. 4, p. 211-217, mai. 2001.
65. RAMOS, A. M. G. **Teste de Schiller**. *Femina*. Rio de Janeiro, v. 26. n. 7, p. 599-600, ago.1998.

66. REIS, A. F. F.; SILVA, R. J. O. **Aspectos epidemiológicos da prevenção do câncer cérvico-uterino.** *Revista de Ginecologia e Obstetrícia.* São Paulo, v. 9. n. 7, p. 40-42, jul. 2000.
67. REZENDE, J. O Parto. Conceitos, generalidades e introdução ao seu estudo. In \_\_. **Obstetrícia.** 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A, 1987. p. 217.
68. RONCO, G.; CUZICK, J.; PIEROTTI, P. et al. **Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomized controlled trial.** *BMJ.* v. 335, n. 28, p. 1-7, may 2007. Disponível em <<http://www.bmj.com>> Acesso em 5 de nov. 2007.
69. RUSSOMANO, F. B.; CAMARGO, M. J.; FREIRE, R.; REIS, A. F. F.; GRINSZTEJ, B. **Prognóstico da doença pré-invasiva do colo uterino em mulheres infectadas pelo HIV – evidências extraídas da literatura médica e discussão quanto à efetividade de seu tratamento.** *DST. J. Bras. Doenças Sex. Transm.* v. 15, n. 4, p. 40-45, 2003.
70. SANKARANARAYANAN, R. **Cervical cancer in developing countries.** *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* n.96, p.580-85, 2002.
71. SANKARANARAYANAN, R.; GAFFIKIN, L.; JACOB, M. ET AL. **A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia.** *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* v. 89, n. S4-12, 2005.
72. SANKARANARAYANAN, R.; BASU, P. WESLEY, R.; MACHÉ, C. et al. **Accuracy of visual screening for cervical neoplasia: results from IARC multicentre study in India and Africa.** *Int J Cancer.* n. 110, p. 907-13, 2004.
73. SERRANO, A. I.; D'ORSI, E.; GIORDANO-SERRANO, T. R. et al. **Monitorando o Cuidado: Análise do Registro Hospitalar de Câncer do CEPON, de 2000 a 2002.** Florianópolis: SES/SC. Insular, 2007. p.24, 62, 96.
74. SERRANO, T. R. G. **Avaliação do Programa Estadual de controle do Câncer de Colo Uterino e de Mama em Santa Catarina.** 2002. 129f Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Pós-graduação em saúde Pública. p. 29, 31, 46, 50, 57, 58.
75. SILVA FILHO, A. M.; FILHO, A. L. Importância dos processos inflamatórios na carcinogênese ca cérvix e vagina. In \_\_. **Colo Uterino e vagina: processos inflamatórios - aspectos histológicos, citológicos e colposcópicos.** Rio de Janeiro: Revinter Ltda, 2000. p. 193.

76. SOLOMON, D.; DAVEY, D.; KURMAN, R.; MORIARTY, A.; O'CONNOR, D.; PREY, M. et al. **The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology.** *JAMA*. v. 287, p. 2114-9, 2002.
77. SMITH, J. S.; GREEN, J.; DE GONZALEZ, A. B. et al. **Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review.** *Lancet*. v. 361, n. 9364, p. 1159-67, 2003.
78. STIVAL, C. M.; LAZZAROTTO, M.; RODRIGUES, Y. B.; VARGAS, V. R. A. **Avaliação Comparativa da Citopatologia Positiva, Colposcopia e Histopatologia: Destacando a Citopatologia como Método de Rastreamento do Câncer do Colo do Útero.** *RBAC*. V. 37, n. 4, p.215-18, 2005.
79. STOLER, M. H.; SCHIFFMAN, M. **Atypical squamous cells of undetermined significance-low-grade squamous intraepithelial lesion triage study (ALTS) group. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from ASCUS-LSIL Triage Study.** *JAMA*. v. 285, p. 1500-5, 2001.
80. THULER, R. C. S. Lesões precursoras do câncer do colo uterino - aspectos epidemiológicos. In\_\_\_\_. Figueredo EMA, editor. **Ginecologia oncológica.** Rio de Janeiro: Revinter, 2004, p. 3-6.
81. THULER, L. C. S.; MENDONÇA, G. A. **Estadiamento inicial dos casos de câncer de mama e colo do útero em mulheres brasileiras.** *Rev Bras Ginecol Obstet*. Rio de Janeiro, v. 27. n. 11, p. 656-60, nov. 2005.
82. TSU, V. D.; POLLACK, A. E. **Preventing cervical cancer in low-resource settings: how far have we come and what does the future hold?** *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. n. 89, p. S 55-59, 2005.
83. WALKER, P.; DEXUS, S.; DE PALO, G. et al. **International Terminology of Colposcopy: an update report from International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy.** IFCPC. Jan, 2003.  
Disponível em:<<http://www.ifcpc.org/ifcpc/terminology.htm>>, Acesso em: 08 abr. 2007.
84. **World Health Organization-WHO. Manual on the prevention and control of common cancers.** Geneva. p. 8-31, 1998.

## 10 ANEXOS

### 10.1 Anexo 1- Tabela 10

Tabela 10 – Resumo dos estudos da Revisão Bibliográfica com relação à validade dos exames de rastreamento do câncer cervical

Autor	Local	Nº mulheres	Tipo de população	Tipo de estudo	Faixa etária	Resultados
MENDES et al., 1991	Unidade de saúde de Serra Talhada –PE	1121	Alto risco Pop Rastreamento	Transversal CO+TS	16 a 71 anos	CO LIEAG = 0,9% CO +TS LIEAG = 2,0% FN = 50%
HEATLEY,M. K., 1995	The University of Sheffield Medical School		Alto risco Pop Clínica	Transversal TS (50 blocos de cones)	-	AP FN = 3%; FP = 3%
FAHEY et al., 1995				Meta-análise CO- 59 artigos do MEDLINE em inglês e outros idiomas de 1984 a 1992	-	CO S = 11 a 99% E = 14 a 97% TFN = 1 a 89% TFP = 3 a 86%
DREZETT et al., 1996	Centro de Referência da SES - SP	379 (TS+)	Alto risco Pop Clínica	Transversal CO e TS (+)	-	TS FP = 15,8%
NANDA et al., 2000				Revisão sistemática sobre CO (AP e Colpo): 97 artigos em base de dados em inglês até outubro/1999	-	CO S = 30 a 87% E = 86% a 100%, TFN = 13 a 70% TFP = 0 a 14%
NETTO et al., 2001	Naviraí - MS	2.278	Baixo risco Pop Rastreamento	Transversal CO/Colpo/ AP	18 a 48 anos	FN= 27,3% FP= 12,5%
PINHO e MATTOS, 2002	HC Botucatu - SP	373	Alto risco Pop. Clínica	Transversal CO	-	S = 96%, E = 51,5% FP = 48,4%, FN = 4,0%
SANKARANARA-YANAN, R., 2002	China, Índia, Zimbábue, e África do Sul	16.401	Alto risco Pop Rastreamento	7 estudos transversais IVA e CO	-	IVA S = 76,5% E = 80,2% CO S = 75% E = 90,7%
ABULAFIA et al., 2003				Meta-análise de 10 artigos CO e CO Líquida	-	CO S = 68% E = 79% CO Líquida S = 76% E = 86%
SANKARANARA-YANAN et al., 2004	Burkina Faso, Guiné, Índia, Laos, Mali, Mauritânia, Nigéria e República do Congo	49.080	Alto risco Pop Rastreamento	10 estudos transversais TS	-	TS S = 77,8 a 98% E = 73 a 91,3%,
CORDEIRO et al., 2005	Unidade de saúde da rede pública de Recife - PE	893	Baixo risco Pop Rastreamento	Transversal IVA e CO/ Colpo/AP	18 a 65 anos	IVA S = 91,7%, E = 68,9% VPP = 7,5% VPN = 99,7%

## 10.2 Anexo 2 – Tabela 11

Tabela 11 - Resumo dos estudos da Revisão Bibliográfica em relação às prevalências das lesões intra-epiteliais cervicais

Autor	Local	Nº mulheres	Tipo de população	Tipo de estudo	Faixa etária	Resultados
MENDES et al., 1991	Unidade de saúde de Serra Talhada - PE	1121	Alto risco Pop Rastreamento	Transversal CO+TS	16 a 71anos	Cervicite/metaplasia=54,9% LIEBG = 5,9% LIEAG = 23,5% Carcinoma invasor =15,7%
DE DEUS et al, 1993	Ambulatório de Prevenção e Diagnóstico do Câncer Ginecológico do Hospital Servidor Público Estadual de São Paulo	38.053	Alto risco Pop. Clínica	Transversal CO e Colpo/ AP	-	LIEAG = 28% LIEBG = 56,4% Carcinoma E. Invasor = 13,4% Adenocarcinoma = 2,1%
DREZETT et al., 1996	Centro de Referência da SES -SP	379(TS+)	Alto risco Pop clínica	Transversal CO+TS (+)/ AP	-	CO LIEBG = 5,9% LIEAG = 0,5% Normal/inflamatória = 93,6% AP LIEBG = 28,4%, LIEAG = 1,8% Carcinoma E. Invasor = 0,26% Cervicite Crônica = 19%
Serrano, T. R. G., 2000	Estado de Santa Catarina	68.083	Baixo risco Pop de Rastreamento	Transversal CO Prevalência Campanha nacional 1998	35-49 anos	Normal=98,14%; ASCUS= 0,99%; Efeito citopático do HPV= 0,27%; NIC I= 0,24%; NIC II=0,16%; NIC III=0,14% e Câncer invasor= 0,06%
Motta et al., 2001	Ambulatório de ginecologia preventiva do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo	6821	Alto Risco Pop clinica	Transversal CO	<40, 40-60 e >60 anos	LIEBG = 1,3% LIEAG = 0,3% Câncer invasivo = 0,1%, Alterações benignas = 81,6% Insatisfatórias = 16.2%
NETTO et al., 2001	Naviraí - MS	2.278	Baixo risco Pop Rastreamento	Transversal CO eColpo/ AP	18 a 48 anos	CO Insatisfatórios = 12,5% ASCUS, AGUS E LIEBG = 3.3% LIEAG = 0,7% Câncer invasor = 0,1%. Colposcopia 57,9%anormal AP Cervicite Crônica = 6,1% metaplasia = 12,1% LIEBG = 54,5% LIEAG.= 27,3%
CORDEIRO et al., 2005	Unidade de saúde da rede pública de Recife - PE	893	Baixo risco Pop rastreamento	Transversal IVA+CO+ COLPO/AP	18-65a	AP LIEBG = 2,2% LIEAG = 0,5% Patologias benignas = 31% Insatisfatório = 2%

### 10.3 Anexo 3 – Protocolo de Pesquisa



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA**  
**MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA (EPIDEMIOLOGIA)**

**PROTOCOLO DE PESQUISA**  
**DESEMPENHO DIAGNÓSTICO DO TESTE DE SCHILLER NO PROGRAMA DE**  
**RASTREAMENTO E DETECÇÃO PRECOCE DO CÂNCER DO COLO UTERINO**

**Dados Pessoais**

**Nº do Protocolo:** \_\_\_\_\_

**Data da consulta:** (   /   /   )

**Nº de Registro: 1660 / Nº do Bairro/Complemento**

07 - Areias; 06 – Barreiros; 09 - Bela Vista; 03- Colônia Santana; 04- Fazenda; 33 - Forquilhas; 01 – Forquilha; 26 – Ipiranga; 30 – Luar; 34 - Morar Bem; 24 - Picadas do Sul; 10 – Policlínica; 05 – Procasa; 31 – Roçado; 32 - Santos Saraiva; 35 – Sede; 08 – Serrarias; 29 – Sertão; 25 - Zanelatto.

**Cor da pele:** branca - negra – parda - outra

**Idade:** (anos)

**Dispareunia:** sim - não

**Sinusorragia:** sim - não

**Nº cauterização:**

### **Fatores de Risco**

**Nº Gestações:**                      **Nº Total de Partos:**                      **Nº de Abortos:**                      **Nº P.Ectópica:**  
**Nº Parto Normal:**                      **Nº Cesárea:**                      **DUP( data último Parto):** (anos / meses)  
**Menarca:** (anos)                      **Coitarca:** (anos)                      **Menopausa:** (anos)  
**TRH:** sim - não  
**Anticoncepção:** Nenhuma - Oral - Injetável - Laqueadura - Vasectomia – DIU - Condom - outros.  
**Tempo de uso:** (anos)  
**DST:** sim - não                      **Tipo:**  
**Imunossupressão Presente:** sim - não                      **Causa:** doença - medicamento                      **Tipo de doença:**  
**Tabagismo:** sim - não – ex-fumante

### **Variáveis dependentes**

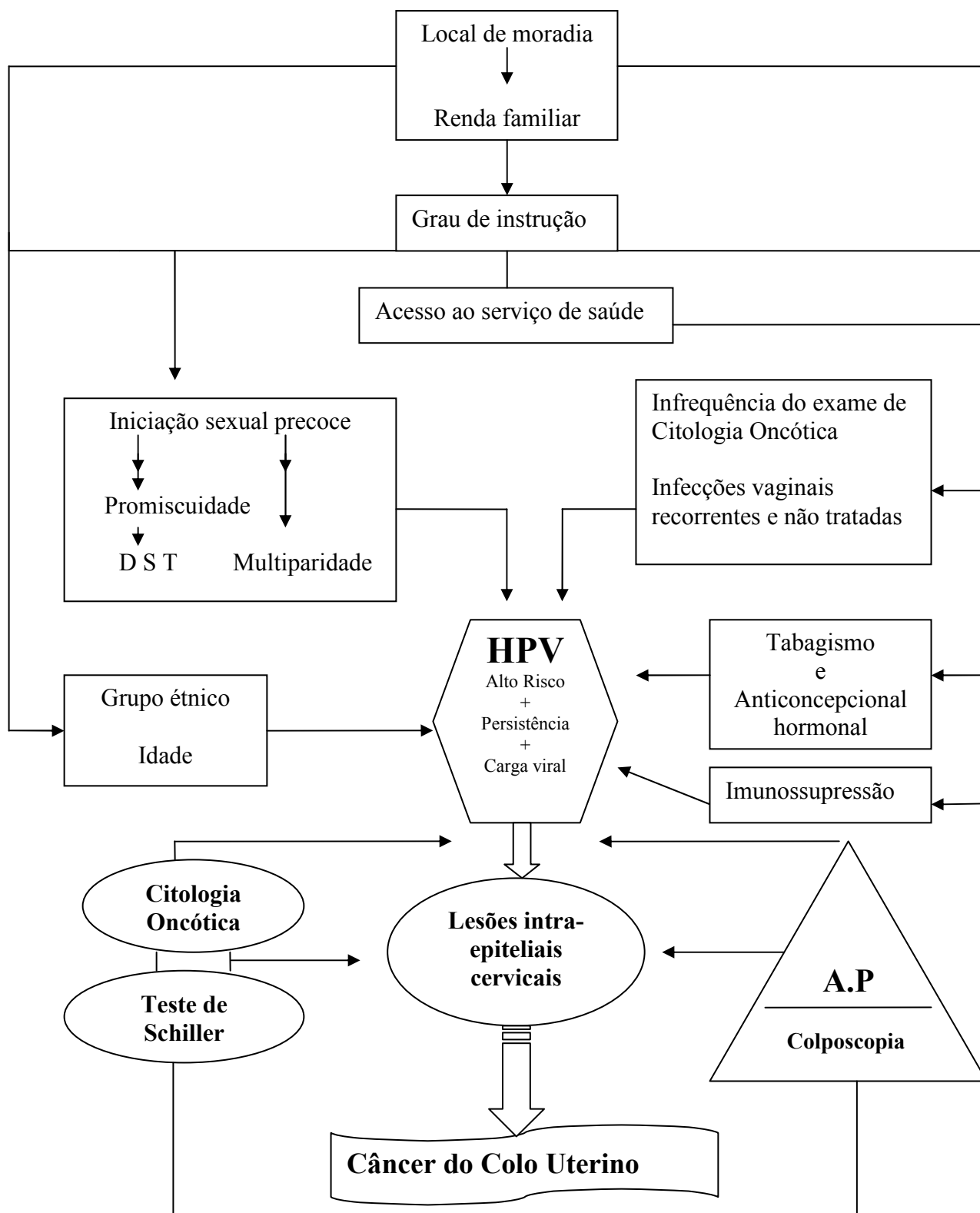
**1-Citologia Oncótica:** (       /       /       )  
**Satisfatoriedade do exame:** insatisfatório – satisfatório – satisfatório, mas limitado.  
**Resultado:** Normal - Inflamatório - Efeito Citopático do HPV- ASCUS – AGUS – NIC I - NIC II – NIC III – Câncer invasivo.  
  
**2-Teste de Schiller:** positivo – negativo.  
  
**3-Colposcopia:** Insatisfatória – Normal – ZT (Sugestiva de metaplasia) – Sugestiva de Baixo Grau – Sugestiva de Alto Grau – Sugestiva de Microinvasão – Sugestiva de Invasão.

### **Padrão Ouro de comparação**

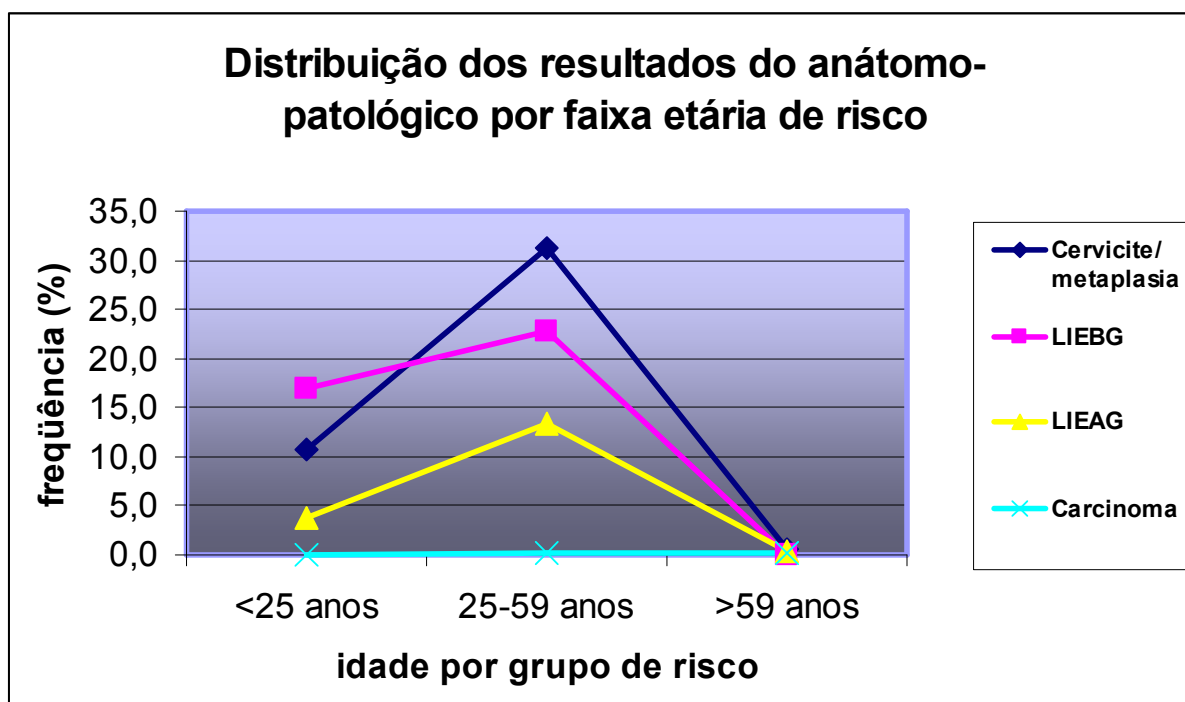
**4 - Anátomo-patológico:** (       /       /       )  
**Resultado:** Cervicite e/ou metaplasia (Patologias benignas) – NIC I e/ou alterações sugestivas de HPV – NIC II – NIC III - Carcinoma Escamoso Microinvasor – Carcinoma Escamoso Invasor – Adenocarcinoma.



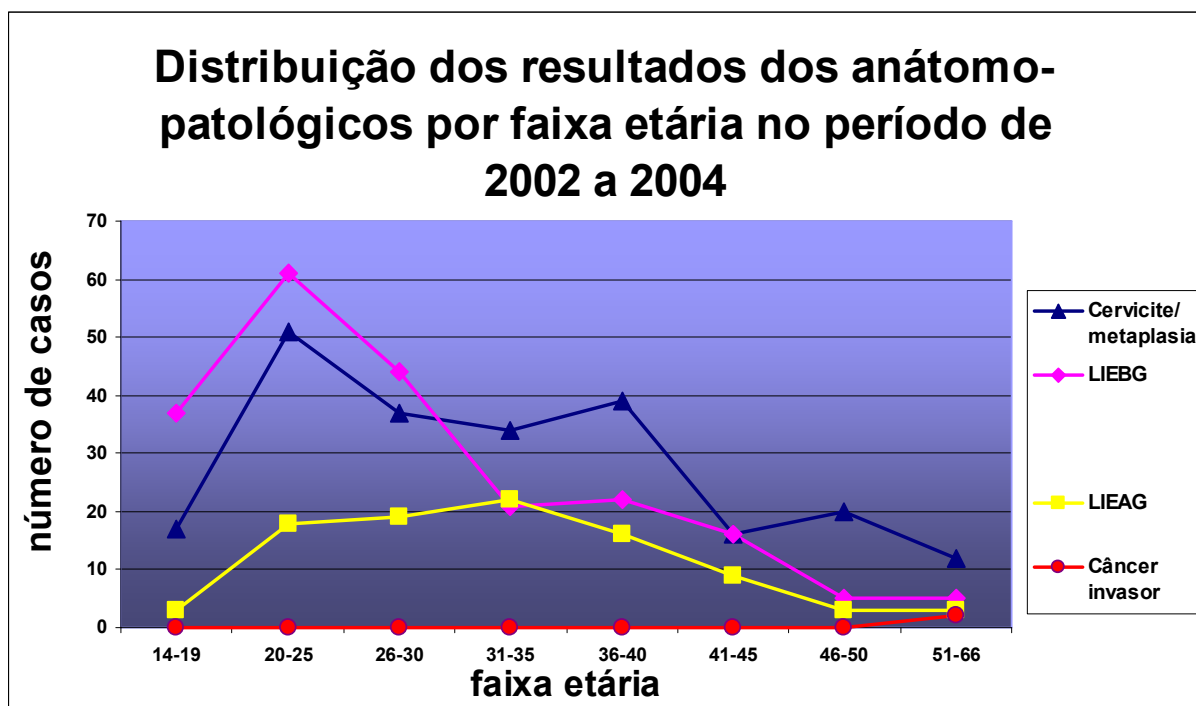
## 10.4 Anexo 4 - Modelo Teórico



## 10.5 Anexo 5 - Gráfico 01



## 10.6 Anexo 6 - Gráfico 02



## 10.7 Anexo 7 – Confirmação de submissão de artigo

Prezado(a) Autor(a):

Seu trabalho "Validade diagnóstica do teste de Schiller e da colpocitologia oncótica no rastreamento das lesões precursoras do câncer cérvico-uterino em uma população de alto risco" encaminhado para Cadernos de Saúde Pública foi recebido e aguarda parecer do Conselho Editorial. O número de seu artigo é: MS-0274/08.

Atenciosamente,

Carlos E. A. Coimbra Jr.,

Editor

**CSP**

**Cadernos de Saúde Pública / *Reports in Public Health***

Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Fundação Oswaldo Cruz

Rua Leopoldo Bulhões 1480

Rio de Janeiro, RJ 21041-210, Brasil

Tel: +55 (21) 2598-2511, 2598-2508

[cadernos@ensp.fiocruz.br](mailto:cadernos@ensp.fiocruz.br)

<http://www.ensp.fiocruz.br/csp>

## 10.8 Anexo 8- Artigo Original

**Validade diagnóstica do teste de Schiller e da colpocitologia oncótica no rastreamento das lesões precursoras do câncer cérvico-uterino em uma população de alto risco**

**Diagnostic performance of Schiller test and oncotic cytology in the screening of precursor lesions of the cervical uterine cancer in a high risk population**

Título corrido/running title:

**Validade diagnóstica do teste de Schiller e da colpocitologia oncótica**

Diagnostic performance of Schiller test and oncotic cytology

Evandro Russo <sup>1</sup>

Emil Kupek <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil;

Endereço para correspondência:

Evandro Russo

Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública

Centro de Ciências da Saúde

Universidade Federal de Santa Catarina

Campus Universitário – Trindade

Florianópolis - SC

Brasil

88010-970

E-mail: evandrorusso@terra.com.br

## Resumo

**Objetivo:** estudar a validade diagnóstica da associação entre o teste de Schiller e a colpocitologia oncótica em relação ao exame anátomo-patológico (padrão ouro) no serviço de Referência Municipal em Colposcopia e Patologias do Trato Genital Inferior de São José –SC no período de 2002 a 2004.

**Metodologia:** estudo transversal e analítico com dados secundários de 538 prontuários de mulheres examinadas nesse serviço de referência.

**Resultados:** associação da colpocitologia com o teste de Schiller mostrou que a sensibilidade aumentou para 96,8% com uma diminuição dos falsos negativos para 3,2%. Entretanto, a especificidade diminuiu acentuadamente para 8,1%, ocasionando aumento significativo de 76,4% dos resultados falsos positivos.

**Conclusão:** a aplicação paralela de ambos os testes apresentou-se como sendo muito sensível, propiciando uma diminuição acentuada dos falsos negativos. Entretanto, houve perda acentuada da especificidade cujo resultado foi o excesso de falsos positivos. Talvez essa associação possa ser útil como método de rastreamento da população geral e de baixo risco.

**Palavras-chave:** validade diagnóstica, colpocitologia oncótica, teste de Schiller, lesão Intra-epitelial escamosa de alto grau (LIEAG), câncer do colo uterino.

## Abstract

**Objective:** to investigate the diagnostic validity of Schiller test and oncotic cytology association compared with histology (reference standard test) at the municipal reference health program in Colposcopy and Lower Genital System's Pathologies of São José –SC municipal district, Brazil, from 2002 to 2004.

**Method:** this cross-sectional and analytical study used secondary data of 538 medical protocols of participants in the reference service program.

**Results:** the association between cytology with Schiller test showed that sensitivity ranged to 96.8%, with a decrease of false negatives that ranged to 3.2%. On the other hand, specificity decreased substantially to 8.1%, leading to a 76.4% increase of false positives answers.

**Conclusion:** The combination of both tests proved to be highly sensitive, causing a decrease of false negatives. However, there was a considerable decrease in the specificity thus producing an excess of false positives. This association may be useful as a screening method of general population and of low risk.

**Key-Words:** diagnostic performance, oncotoc cytology, Schiller test, high squamous intra-epithelial lesion (HSIL), cervical cancer.

## Introdução

No mundo, o câncer da cérvix uterina é o segundo tumor mais freqüente no sexo feminino, representa 12% a 15% de todos os cânceres entre mulheres <sup>1,2</sup>; é responsável por quase 470 mil casos novos e pelo óbito de, aproximadamente, 230 mil mulheres por ano, sendo considerado um grave problema de saúde, principalmente em países em desenvolvimento como acontece no Brasil <sup>3</sup>, onde esse tipo de câncer também é o segundo mais incidente dentre os cânceres ginecológicos perdendo apenas para o câncer de mama <sup>4</sup>.

A estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para 2006, referente à incidência para o estado de Santa Catarina, foi de 670 casos novos de câncer cérvico-uterino com um risco de 22,55 casos/100.000 mulheres <sup>4</sup>. De acordo com a estimativa para 2008, essa incidência para o País será de 18.680 casos e um risco estimado em 19 casos/100 mil mulheres, permanecendo para Santa Catarina uma taxa bruta de incidência em torno de 16,38 casos/100.000 mulheres <sup>5</sup>.

Uma redução de 80% da mortalidade por este câncer pode ser alcançada pelo rastreamento de mulheres na faixa etária de 25 a 65 anos com o teste de Papanicolaou, através da detecção das lesões precursoras com alto potencial para malignidade ou carcinoma *in situ* <sup>4</sup>. Para a Organização Mundial de Saúde (OMS), uma cobertura de 80% do exame entre mulheres de 35 a 59 anos seria suficiente para causar impacto nos indicadores de morbimortalidade que pode ser observado após quatro anos de implementação das ações para detecção precoce <sup>3</sup>.

Conforme o Programa de Coordenação de Prevenção e Vigilância do INCA (CONPREV), as taxas de mortalidades proporcionais por câncer de colo do útero no estado de Santa Catarina, nos períodos de 1979 a 1983 e de 1995 a 1999, foram respectivamente, 5,09% e 7,13%. No Brasil, essas taxas, para os mesmos períodos, foram 7,83% e 7,22% <sup>6</sup>.

Desde 1988, o Ministério da Saúde (MS) tem seguido a recomendação da OMS que propõe um exame de Papanicolaou a cada três anos em mulheres entre 25 a 59 anos de idade, após dois controles anuais consecutivos com resultado normal.

No entanto, apesar dos esforços crescentes para melhorar a eficiência dos Programas de Prevenção, ou seja, aumentar o número de mulheres examinadas com qualidade e com menor custo possível, a manutenção de altas taxas de incidência e de mortalidade por câncer cérvico-uterino, no Brasil, indica que as medidas adotadas até o momento não conduziram aos resultados esperados <sup>2</sup>. Exemplo disso são os dados de 2005 da Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina em que a cobertura pelo exame de Papanicolaou entre mulheres, na faixa etária dos 25-59 anos, foi em torno de 26% para o estado e de 21% para o município de São José, considerando apenas pacientes do Sistema Único de Saúde - SUS <sup>7</sup>.

Em meta-análise realizada por Fahey et al. <sup>8</sup>, a colpocitologia oncótica (CO) apresentou variação de 11 a 99% para a sensibilidade (S), 14 a 97% para a especificidade (E), uma variação de 1 a 89% na taxa de falsos negativos (TFN) e de 3 a 86% para a taxa de falsos positivos (TFP).

Já a revisão sistemática realizada por Nanda et al. <sup>9</sup> apresentou as seguintes variações: 30 a 87% para sensibilidade; 86 a 100% para especificidade; 13 a 70% para taxa de falsos negativos e de 0 a 14% para taxa de falsos positivos. Razão para tanta variação não decorre única e exclusivamente em virtude da leitura da lâmina, mas por todas as etapas que envolvem o exame de CO, desde sua coleta, fixação, coloração e, finalmente, a interpretação <sup>10</sup>.

A escolha da CO como método único de rastreamento no Programa Nacional de Combate ao Câncer Cérvico Uterino permitiu elevados índices de diagnósticos falsos negativos (27,3%) e de falso positivos (12,5%) <sup>11</sup>.

Diante das razões expostas, acredita-se que a prevenção do câncer cervical não pode ser realizada apenas com a metodologia dos atuais programas de rastreamento. Necessita-se, por conseguinte, de outro método auxiliar que diminua o índice de falso negativo, que seja de baixo custo, acessível a todas as unidades de saúde, que melhore a eficácia do rastreamento e possa ser realizado durante a coleta da citologia.

Entre os dez estudos transversais realizados pela *The Alliance for Cervical Cancer Prevention (ACCP)*, cujo objetivo foi avaliar a acurácia da inspeção visual com o lugol (IVL) ou teste de Schiller (TS) em detectar neoplasias cervicais e lesões precursoras,



verificou-se que a variação da sensibilidade e a especificidade foram de 77,8-98% e 73,0-91,3%, respectivamente, concluindo-se que o teste de Schiller ou IVL é mais sensível que a inspeção visual após aplicação do ácido acético (IVA) <sup>12</sup>.

O teste de Schiller não é patognomônico de áreas displásicas (atípicas) ou câncer, apenas correlaciona áreas de células com déficit de glicogênio contido no seu citoplasma, que não se impregnaram pelo iodo e devem ser checadas pela colposcopia por serem suspeitas de alguma anormalidade <sup>13</sup>.

Testes em paralelo aumentam a sensibilidade e, portanto, o VPN para uma dada prevalência, acima dos valores de cada teste individualmente. Em contraposição, a especificidade e o VPP diminuem <sup>14</sup>.

Acredita-se, portanto, que o teste de Schiller, aplicado de forma paralela, ou seja, logo após a realização da coleta para CO, possa ser uma tentativa para minimizar a TFN, principal problema encontrado no rastreamento das lesões precursoras e do próprio Câncer Cervical, utilizando-se apenas o exame da CO. As principais consequências são o retardo ou falta de tratamento para as pacientes ou mesmo a perda do seguimento dessas mulheres <sup>10</sup>, já que a cobertura do exame de Papanicolaou no Brasil é extremamente baixa, variando de 33% a 64% de acordo com o inquérito domiciliar realizado em 2002-2003 pelo Ministério da Saúde <sup>4</sup>.

No caso da TFP, acarretaria a necessidade de investigação complementar por meio dos exames de colposcopia/biópsia e exame anátomo-patológico, podendo aumentar os gastos e gerar ansiedade nessas mulheres, relacionada tanto com os resultados dos testes como desses exames complementares.

O objetivo desse estudo foi verificar os parâmetros diagnósticos da colpocitologia oncótica e do teste de Schiller separadamente e quando aplicados de forma associada (paralela) no serviço de Referência Municipal em Colposcopia e Patologias do Trato Genital Inferior de São José - SC, entre 2002 e 2004, em uma população de alto risco para lesões intra-epiteliais escamosas de alto grau (LIEAG).

## **Métodos**

Trata-se de um estudo de validação diagnóstica da colpocitologia oncótica e do teste de Schiller quando empregados separadamente e em paralelo, com relação ao exame

anátomo-patológico (AP) das biópsias do colo uterino, considerado o padrão ouro para LIEAG<sup>14,15</sup>.

O estudo teve um delineamento transversal e analítico com dados secundários de 538 prontuários das mulheres examinadas no serviço de referência em Colposcopia e Patologias do Trato Genital Inferior da Secretaria Municipal de Saúde de São José-SC, entre janeiro de 2002 e dezembro 2004. Trata-se de uma população de alto risco de LIEAG e não de rastreamento (baixo risco), cujos critérios de encaminhamento para esse serviço de referência são: alteração do resultado da colpocitologia (suspeita ou positiva)<sup>16</sup>, teste de Schiller positivo, cervicopatias clínicas, sinusorragia, dispareunia crônica, ectopias extensas, propedêutica da leucorréia rebelde ao tratamento, presença de DST, terapêutica de seguimento e presença de pólipos endocervicais<sup>17</sup>.

Os dados de interesse dos prontuários das pacientes foram coletados em ficha clínica pré-codificada e armazenados em um banco de dados criado no programa Epidata Entry 3.0. E para análise estatística, foram utilizados os programas Epidata Analysis 1.1 e Epiinfo 6.04.

Foram verificadas a sensibilidade (S), especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), taxas de falsos negativos (TFN) e as taxas de falsos positivos (TFP) do teste de Schiller e da colpocitologia separadamente e quando empregados em conjunto, utilizando-se estatística descritiva, pelo teste do Qui-quadrado de Pearson para comparar as proporções, a sobreposição ou não dos intervalos de confiança (IC) de 95% e adotando como significativo o valor  $p < 0,05$ . Para análise desses parâmetros, a CO, TS e AP foram dicotomizados em “presença” e “ausência” de LIEAG, considerada a lesão precursora do câncer cérvico-uterino.

O padrão ouro foi categorizado de acordo com o Sistema Bethesda de 1991 para melhor agrupar os resultados, os quais tinham sido laudados de acordo com a nomenclatura NIC (neoplasia intra-epitelial cervical) de Richart, atualmente em desuso, em: normal (inclui cervicite e/ou metaplasia escamosa), lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau - LIEBG (inclui a neoplasia intra-epitelial cervical leve (NIC I) e/ou efeito citopático compatível com HPV), lesão intra-epitelial escamosa de alto grau - LIEAG (inclui neoplasia intra-epitelial cervical moderada (NIC II) e neoplasia intra-epitelial cervical grave (NIC III)), Carcinoma Escamoso Micro Invasor, Carcinoma Escamoso Invasor, Adenocarcinoma<sup>18</sup>.

A colpocitologia oncótica, pelo mesmo motivo acima descrito, foi agrupada e categorizada de acordo com a mesma nomenclatura, quanto à satisfatoriedade da amostra em:

satisfatório, satisfatório mas limitado, insatisfatório; e quanto ao resultado em: normal, inflamatório, atipia escamosa de significado indeterminado (ASCUS), atipia glandular de significado indeterminado (AGUS), lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau - LIEBG (efeito citopático do HPV e NIC I), lesão intra-epitelial escamosa de alto grau - LIEAG (NIC II e NIC III) e câncer invasivo<sup>18</sup>.

Os resultados da CO e do AP foram todos laudados pelos profissionais do Instituto de Anatomia Patológica (IAP) da Secretaria de Saúde do Estado de Santa Catarina.

Foram considerados os exames colhidos na rede pública, tanto do município como de outros locais, por meio de coleta dupla (ectocérvix e endocérvix) com espátula de Ayre e escovas de Da Paz. A fixação do material foi feita com borrifadores à base de polietilenoglicol com posterior coloração pela técnica de Papanicolau e a leitura também realizada pelos profissionais do IAP.

Para análise dos parâmetros diagnósticos, excluindo-se os casos de câncer invasivo, a CO foi categorizada sob a forma de três critérios:

1. Critério Restrito: CO positiva foi considerada como apenas as LIEAG e negativa, as demais alterações (ASCUS, AGUS, LIEBG, efeito compatível com HPV e as alterações benignas reparativas/inflamatórias).
2. Critério Intermediário: CO positiva englobou as LIEBG, LIEAG e o efeito compatível com HPV e, a negativa associou as demais alterações (ASCUS, AGUS e as benignas reparativas/inflamatórias).
3. Critério Amplo: CO positiva englobou todas as alterações (ASCUS, AGUS, LIEBG, efeito compatível com HPV e LIEAG) e negativa as alterações benignas reparativas/inflamatórias.

O último critério é o utilizado pelo INCA no Programa de Rastreamento e Detecção Precoce do Câncer de Colo Uterino.

O teste de Schiller foi categorizado em: positivo e negativo (inclui o teste iodo claro). Para sua realização, foram utilizados, por meio de embrocção do colo uterino e fôrnices vaginais com algodão ou gaze embebido em ácido acético a 2% e posteriormente, solução de lugol a 2%, utilizando-se pinça de Cheron.

O teste de Schiller, colposcopia e biópsia foram feitos pelo mesmo profissional especializado e qualificado do serviço de referência municipal de São José.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina – Projeto N° 285/07, em 29 de outubro de 2007.

## Resultados

Foram analisados 538 prontuários de mulheres que apresentaram os resultados dos três testes de rastreamento para câncer cervical (CO, TS e AP) no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2004. A amostra final para análise constituiu-se de 536 mulheres, sendo excluídos dois casos de câncer invasor.

A idade das mulheres incluídas para análise dos parâmetros diagnósticos variou de 14 a 66 anos, com idade média de 31 anos; a menarca ocorreu, em média, em torno dos 13 anos (mínima 9 e máxima de 20 anos) e a idade média do início das atividades sexuais foi de 17 anos, variando de 7 a 36 anos.

A média de idade das mulheres que tiveram o diagnóstico de Cervicite foi de 32 anos variando de 16 a 66 anos; aquelas com LIEBG estavam com 26 anos (mínima de 14 anos e máxima de 57 anos); as mulheres com laudo de LIEAG, principal foco desse estudo, apresentaram idade média de 32 anos, variando de 18 a 65 anos (Tabela 01). As lesões de alto grau atingiram uma faixa etária superior que as lesões de baixo grau.

Entre os 86 casos de ASCUS, 44,2% corresponderam a LIEAG. Os dois casos de AGUS foram identificados como um sendo LIEAG e o outro como Adenocarcinoma. Em relação aos 22 casos laudados como LIEBG, 45,5% foram diagnosticados como LIEAG. Os quinze resultados de LIEAG concordaram em 100% com laudo do AP (Tabela 02).

Ao se considerar o critério amplo da CO, verificou-se que sensibilidade aumentou para 71,3%, acarretando diminuição da taxa de falsos negativos para 28,7% porém, ainda não satisfatória para um exame de rastreamento do câncer de colo uterino. A especificidade decresceu para 84,6% e propiciou um aumento da taxa de falsos positivos de 15,4%, ou seja, em aproximadamente quinze casos, para cada cem exames negativos, o teste foi considerado incorretamente positivo (Tabela 03).

Comparando-se os valores dos parâmetros diagnósticos da CO, definida segundo critério amplo com os outros dois anteriores (critérios restrito e intermediário), nota-se diferença estatisticamente significativa ao se averiguar os IC 95%, com exceção do VPP entre esse ponto de corte e o intermediário. Os VPP caíram até quase 50% conforme os critérios de corte foram se ampliando, já os VPN aumentaram em quase 10%.

O teste de Schiller apresentou-se como muito sensível (87,2%) e pouco específico (13,3%), com baixa taxa de falsos negativos (12,8%) e elevada taxa de falsos positivos (86,7%), conforme a Tabela 04.

Considerando-se a definição mais abrangente do resultado positivo do exame de CO (critério amplo) associado ao TS, a sensibilidade aumentou de 71,3% para 96,8%. Houve uma queda significativa de 25,5% da taxa de falsos negativos que passou de 28,7% para 3,2%. Entretanto, a especificidade diminuiu acentuadamente, de 84,6% para 8,1%, houve, portanto, um aumento significativo de 76,4% na taxa de falsos positivos (Tabela 04).

Ao se associar o teste de CO (amplo) com o TS, divididos por grupos em relação à presença de LIEAG no AP, verificou-se que nos grupos onde o TS foi positivo sendo a CO positiva ou negativa, obteve-se um maior número de LIEAG no rastreamento, principalmente, no grupo CO negativa e TS positivo, no qual esse último, individualmente, rastreou 6,6% de LIEAG que passariam despercebidos pela CO (Tabela 05).

## **Discussão**

Nesse estudo, a maioria das mulheres acometidas por LIEAG estavam na faixa etária de risco (25-59 anos) considerada pelo INCA <sup>4</sup>.

Verificou-se uma ampla disparidade na correlação entre o laudo da CO e do AP. Enquanto alterações sugestivas de LIEAG na CO correlacionam-se muito bem com o AP, as atipias menores (significado indeterminado) e as consideradas LIEBG são confusas em sua interpretação e não se observa precisão diagnóstica freqüente, em que algumas dessas lesões menores terão anormalidades de alto grau, comprovadas pelo exame histológico <sup>10,11,19,20</sup>. Essa disparidade na correlação entre a CO e o AP poderá refletir nas taxas de falso negativos, encontradas no exame de CO.

Todos os valores encontrados para a sensibilidade, especificidade, taxa de falsos positivos e negativos para a CO, de acordo com o ponto de corte adotado como resultado positivo (restrito, intermediário e amplo), estão dentro dos parâmetros encontrados na meta-análise de Fahey et al. <sup>8</sup> e na revisão sistemática de Nanda et al. <sup>9</sup>.

O fato de ter variado o ponto de corte da CO para o rastreamento das lesões precursoras, adotando como resultado positivo as três possibilidades descritas acima, observou-se mudança nos níveis tanto da sensibilidade como da especificidade do teste da CO. Conforme se ampliou o critério diagnóstico para os resultados considerados como

positivos, houve uma melhora acentuada da sensibilidade e uma diminuição da especificidade, mas não tão acentuada nessa última. A TFN também diminuiu acentuadamente, embora tenha permanecido por volta dos quase 30%, enquanto a TFP aumentou menos (10%), dado que corrobora com a literatura <sup>8,9,11</sup>.

Uma justificativa para isso é que testes em paralelo aumentam a sensibilidade e, portanto, o VPN para uma dada prevalência, propiciando que cada um desses parâmetros fique acima dos valores de cada teste. Em contraposição, a especificidade e o VPP diminuem <sup>14</sup>. Então, nesse caso, a possibilidade de uma doença ser omitida é bem menor, mas diagnósticos falsos positivos também são mais prováveis, gerando assim, propensão para um excesso de diagnósticos falsos positivos principalmente em centros de referência <sup>14</sup>.

Segundo Pereira <sup>21</sup>, enquanto a sensibilidade e especificidade são propriedades exclusivas do teste diagnóstico e não variam consideravelmente, a não ser por mudanças na técnica ou por erros na sua aplicação. Como não existia controle de qualidade do laboratório IAP no período 2002-2004, torna-se difícil quantificar o componente de erro dos dados analisados nesse estudo.

De acordo com Fletcher et al. <sup>14</sup>, as mudanças do ponto de corte entre doença e não doença alteram também a sensibilidade e a especificidade, o que pôde ser verificado nesse estudo. O valor preditivo de um teste é determinado não apenas pela sensibilidade e especificidade, mas também pela prevalência da doença, que pode mudar de um contexto para outro. Geralmente, são necessários vários testes, em paralelo ou em série, para se alcançar uma certeza diagnóstica aceitável, como é feito rotineiramente para diagnosticar e confirmar as LIEAG e o câncer cervical.

De acordo com as informações expostas acima, acredita-se que a escolha de um teste para rastreamento (por exemplo: CO e TS) deve se basear na sensibilidade, pois, testes muito sensíveis são úteis no diagnóstico de um processo em fase inicial, como é o caso das LIEAG, onde se quer reduzi-las e consecutivamente excluí-las. Os testes mais específicos como o AP são úteis para confirmar o diagnóstico, sendo particularmente necessários quando os resultados falsos positivos podem lesar a paciente física, emocional ou financeiramente.

Os valores encontrados para os parâmetros diagnósticos do teste de Schiller concordam com os achados de Sankaranarayanan et al. <sup>12</sup> para a sensibilidade que variou de 77,8 a 98%, mas não para a especificidade, a qual esteve abaixo da verificada (73,0-91,3%).

Já o VPP foi um pouco mais alto e VPN um pouco mais baixo em relação àqueles observados por esse autor, que correspondeu a 13,3% e 99,8%, respectivamente.

Uma provável explicação para as diferenças encontradas é que a sensibilidade e a especificidade dos testes estão provavelmente superestimadas no estudo indiano, da mesma maneira que aconteceu com estudo realizado em Recife-PE em 2005, onde os possíveis casos verdadeiros positivos no padrão ouro e os verdadeiros negativos em todos os outros métodos utilizados como rastreio são desconhecidos e computados equivocadamente no cálculo dos indicadores de validade <sup>22</sup>.

Sendo o teste de Schiller, um exame de baixo custo e acessível a todas as unidades de saúde, muito sensível (87,2%) e pouco específico (13,3%), quando associado ao exame de CO, cujos resultados positivos considerados de acordo com os critérios de corte foram o restrito e amplo, se verificou um grande incremento na sensibilidade, porém, à custa de uma perda muito acentuada da especificidade, gerando TFN baixíssimas, mas TFP extremamente elevadas.

Levando-se em conta que quando se considerou a associação do TS e da CO (critério amplo), com a baixa taxa de 3,2% de falsos negativos, poucas mulheres seriam perdidas, não tratadas ou teriam seus diagnósticos e tratamentos posteriores feitos mais tardiamente, caso elas retornassem a repetir regularmente o exame de CO. Mas, em contraposição, 91,8% de mulheres obtiveram a chance de não terem a doença quando o resultado da associação dos testes foi positivo (TFP), o que acarretaria investigação complementar, através do exame colposcópico/biópsia dirigida com AP, caso se fosse necessário. Assim, os gastos aumentaram e ocasionaram certo grau de ansiedade na paciente sendo, portanto, inviável do ponto de vista de saúde pública.

Justificativas possíveis para essas modificações nos parâmetros diagnósticos e, principalmente, a diminuição acentuada da especificidade, o baixo VPP e altas TFP podem ter sido em decorrência do teste de Schiller impregnar apenas células das camadas superficial e intermediária do epitélio escamoso que tenham qualquer alteração do seu glicogênio citoplasmático; por não corar lesões que estejam localizadas no epitélio glandular, pois, as células são pobres em glicogênio no citoplasma, e quando se trata de lesões localizadas no interior do canal endocervical <sup>23</sup>, as quais são, muitas vezes, a causa dos falsos negativos, também observados na CO e mais raramente na colposcopia.

Outra explicação para o alto índice da TFP foi a utilização de um teste de inspeção visual, mais subjetivo e sujeito à interferência de fatores externos como a iluminação (foco de luz), interpretação do examinador e de fatores locais do próprio trato genital inferior como a sua anatomia, o trofismo do epitélio cervical e ausência ou presença de inflamação, decorrentes de cervicites ou de vaginites <sup>22</sup>.

Os métodos de inspeção visual, sobretudo o teste de Schiller, têm sido avaliados em vários estudos, contudo, com menor ênfase. Em geral, todos os testes de rastreamento, particularmente os testes visuais, detectam predominantemente lesões do epitélio escamoso e apresentam valor limitado na detecção de lesões precursoras glandulares, decorrentes de dificuldades na amostragem e visualização do canal endocervical, bem como da menor experiência entre o examinador em reconhecer o Adenocarcinoma <sup>23</sup>. Isso pode justificar os resultados encontrados no grupo onde a CO foi positiva e o teste de Schiller negativo, cujo AP demonstrou a existência de LIEAG.

Portanto, a especificidade dos testes (CO e TS) em paralelo não foi a desejada para métodos de rastreamento nem para essa população, não existindo estudos comparativos com essa metodologia nem realizados em população clínica na literatura. Talvez, essa associação de testes aplicados de forma paralela possa ser melhor se testados na população geral.

Conforme experiência demonstrada pela *The Alliance for Cervical Cancer Prevention* (ACCP) / USA, é com criatividade, flexibilidade e uso bem definido dos recursos que a injusta responsabilidade das mulheres de sofrer ou morrer de câncer cervical em países pobres ou com poucos recursos pode ser nitidamente reduzida <sup>24</sup>.

## **Recomendações**

Necessita-se de mais estudos, preferencialmente prospectivos, com uma amostra mais abrangente de uma população geral e de baixo risco para melhor avaliar a validade da associação do teste de Schiller com a colpocitologia oncótica. Os achados desse estudo podem ser de grande valia como metodologia de rastreamento, pois, o importante é a prevenção ou a detecção precoce, muito menos traumáticas emocionalmente para as mulheres e muito menos onerosas para as instituições de saúde, do que tratamentos de elevada complexidade que serão dispendidos, com efeitos adversos terríveis e deletérios à saúde dessas mulheres, quando o câncer já estiver se instalado.



## Conclusões

A aplicação do teste de Schiller, mediante a coleta da colpocitologia oncótica para rastreamento das lesões precursoras do câncer do colo uterino (LIEAG), na população clínica estudada, apresentou-se muito sensível, pois, reduziu os falsos negativos para 3,2%. Entretanto, houve uma perda acentuada da especificidade gerando, assim, um excesso de falsos positivos de 91,8%.

Os dados confirmaram que o exame de colpocitologia oncótica convencional, pela técnica de Papanicolaou, ainda é o melhor teste de rastreamento primário para as lesões precursoras e câncer do colo uterino, apesar da elevada taxa de falsos negativos.

## Referências

1. Martins LFL, Thuler LCS, Valent JG. Cobertura do exame de Papanicolaou no Brasil e seus fatores determinantes: uma revisão sistemática da literatura. Rev Bras Ginecol Obstet. 2005; 27 Suppl 8: 485-492.
2. Miller AB, Nazcek S, Singer A, et al. Report on consensus conference on cervical cancer screening and management. Int. J. Cancer 2000; 88 Suppl 3: 440-47.
3. World Health Organization-WHO. Manual on the prevention and control of common cancers. Geneva, Switzerland: 1998. p. 8-31.
4. Instituto Nacional Do Câncer (INCA - Ministério da Saúde do Brasil). Estimativas 2006. <http://www.inca.com.br> (acessado em 03/Mai/2006).
5. Instituto Nacional Do Câncer (INCA - Ministério da Saúde do Brasil). Estimativas 2008. <http://www.inca.com.br> (acessado em 07/dez/2007).
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Atlas de mortalidade

por câncer no Brasil 1979-1999. Rio de Janeiro: INCA; 2002.  
<http://www.inca.gov.br/vigilancia/mortalidade.html> (acessado em 10/dez/2007).

7. Pacto de Indicadores de Atenção Básica 2006. Secretaria do Estado da Saúde de Santa Catarina. Florianópolis; 2006. <http://www.saude.sc.gov.br> (acessado em 06/mai/2006).
8. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of test accuracy. *Am J. Epidemiol* 1995; 141 Suppl 7: 680-89.
9. Nanda K, Macrow DC, Myers ER, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132 Suppl 10: 810-19.
10. Queiroz C. Resultados falsos negativos na citologia cervical: causas e como evitar. *Femina* 2001; 29 Suppl 4: 211-17.
11. Netto AR, Ribalta JCL, Fochi J, Baracat EC. Avaliação dos métodos empregados no programa nacional de combate ao câncer do colo uterino do ministério da saúde. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2001; 23 Suppl 4: 200-15.
12. Sankaranarayanan R, Basu P, Wesley R, Maché C, et al. Accuracy of visual screening for cervical neoplasia: results from IARC multicentre study in India and Africa. *Int J Cancer* 2004; 110: 907-13.
13. Ramos AMG. Teste de Schiller. *Femina* 1998; 26 Suppl 7: 599-600.
14. Fletcher RH, Fletcher SW, Fletcher EH. Diagnóstico. In: *Epidemiologia Clínica: Elementos Essenciais*. Porto Alegre: Editora Artmed; 2003. p 52-82.
15. Stival CM, Lazzarotto M, Rodrigues YB, Vargas VRA. Avaliação comparativa da citopatologia positiva, colposcopia e histopatologia: destacando a citopatologia

como método de rastreamento do câncer do colo do útero. RBAC 2005; 37 Suppl 4: 215-18.

16. Cartier, R. Colposcopia Prática. 2. ed. São Paulo: Editora Roca; 1986. p.40.
17. Pereyra EAG, Guerra DMM, Fochi J, Fonseca AM, Pinotti JA. Indicações da Colposcopia. In: Atlas de Colposcopia. São Paulo: Editora Byk Química; 1994. p.8.
18. Broder, S. From the National Institutes of Health. Rapid Communication - The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses-Report of the 1991 Bethesda Workshop. JAMA 1992; 267: 1892.
19. Lonky NM, Sadeghi M, Tsadik GW, Petitti D. The clinical significance of the poor correlation of cervical dysplasia and cervical malignancy with referral cytologic results. Am J Obstet Gynecol 1999; 181 Suppl 3: 560-66.
20. Pereyra EAG, Chuery ACS, Parellada CI. Lesão intra-epitelial cervical de baixo grau: diagnóstico, tratamento e segmento. CERVICOLP. São Paulo; 2002. p. 1-5. [http://www.digene.com.br/banco\\_not/65\\_atualiz.htm](http://www.digene.com.br/banco_not/65_atualiz.htm)(acessado em: 06/Mai/ 2006).
21. Pereira MG. Aferição dos eventos. In: Epidemiologia: teoria e prática. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2005. p. 358-75.
22. Cordeiro MRA, Costa HLFF, Andrade RP, et al. Inspeção visual do colo uterino após aplicação de ácido acético no rastreamento das neoplasias intra-epiteliais e lesões induzidas por HPV. Rev Bras Ginecol Obstet 2005; 27 Suppl 2: 51-7.
23. Sankaranarayanan R, Gaffikin L, Jacob M, et al. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. International Journal of Gynecology & Obstetrics 2005; 89: 4-12.

24. Tsu VD, Pollack AE. Preventing cervical cancer in low-resource settings: how far have we come and what does the future hold? *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2005; 89: 55-59.

**Evandro Russo (1º autor):** coletou os dados, realizou as análises estatísticas, fez a revisão da literatura e escreveu o artigo.

**Emil Kupek (2º autor):** orientou no delineamento do estudo, participou das análises estatísticas e da correção do manuscrito.

Tabela 01 - Média de idade das mulheres de acordo com o laudo do anátomo-patológico

<b>Resultado do AP</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Mínima</b>	<b>Idade Média</b>	<b>Máxima</b>
Cervicite e/ou metaplasia	230	42,7	16	32	66
LIE baixo grau	212	39,4	14	26	57
LIE alto grau	94	17,5	18	32	65
Carcinoma Escamoso Invasor	1	0,2	56	56	56
Adenocarcinoma	1	0,2	63	63	63
Total	538	100,0	14	31	66

LIE = lesão intra-epitelial;

LIE baixo grau = inclui o efeito citopático compatível com HPV e NIC I;

LIE alto grau = inclui o NIC II e NIC III.

Tabela 02 - Concordância entre os resultados da colpocitologia oncótica e do anátomo-patológico

Resultados da CO	Total	Resultados do Anátomo-patológico							
		Cervicite e/ou Metaplasia		LIEBG		LIEAG		Carcinoma Invasor	
		n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Normal</b>	220	110	50,0	94	42,7	16	7,3	-	-
<b>Inflamatório</b>	182	97	53,3	73	40,1	11	6,0	<sup>Δ</sup> 1	0,5
<b>ASCUS</b>	86	21	24,4	27	31,4	38	44,2	-	-
<b>AGUS</b>	2	-	-	-	-	1	50,0	*1	50,0
<b>LIEBG</b>	22	2	9,1	18	54,5	13	45,5	-	-
<b>LIEAG</b>	15	-	-	-	-	15	100,0	-	-
<b>Câncer invasivo</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Total</b>	538	230	42,8	212	39,4	94	17,5	2	0,4

<sup>Δ</sup>Carcinoma Escamoso Invasor;

\*Adenocarcinoma;

LIEBG (lesão intra-epitelial de baixo grau): NIC I e efeito compatível com HPV;

LIEAG (lesão intra-epitelial de alto grau): NIC II e NIC III;

CO = colpocitologia oncótica.

Tabela 03 - Distribuição das mulheres submetidas ao rastreamento do câncer cervical de acordo com os resultados da colpocitologia oncótica em relação ao anátomo-patológico

Colpocitologia oncótica	Anátomo Patológico		S	E	VPP	VPN	TFN	TFP
	Com LIEAG n	Sem LIEAG n	IC 95%	IC 95%	IC 95%	IC 95%	IC 95%	IC 95%
<b>Restrito<sup>1</sup></b>								
Positivo	15	0						
Negativo	79	442	16,0%	100,0%	100,0%	84,8%	84,1%	0,0%
Total	94	442	9,5-25,3	98,9-100,0	74,7-100,0	81,9-88,2	74,7-90,5	0,0-1,1
<b>Intermediário<sup>2</sup></b>								
Positivo	28	20						
Negativo	66	422	29,8%	95,5%	58,3%	86,5%	70,2%	4,5%
Total	94	442	21,0-40,2	93,0-97,1	43,3-72,1	83,0-89,3	59,8-78,9	2,8-7,0
<b>Ampla<sup>3</sup></b>								
Positivo	67	68						
Negativo	27	374	71,3%	84,6%	49,6%	93,3%	28,7%	15,4%
Total	94	442	60,9-79,9	80,8-87,8	41,0-58,3	90,2-95,4	20,1-39,1	12,2-19,2

S= sensibilidade; E= especificidade; VPP= valor preditivo positivo; VPN= valor preditivo negativo;

TFN= taxa de falsos negativos; TFP= taxa de falsos positivos;

CO= colpocitologia oncótica;

LIEAG (lesão intra-epitelial de alto grau) = NIC II e NIC III;

<sup>1</sup>CO Positivo= NIC II e NIC III;

<sup>1</sup>CO Negativo= alterações benignas reativas/ inflamação, ASCUS, AGUS, NIC I e efeito compatível com HPV;

<sup>2</sup>CO Positivo= NIC I, II, III e efeito compatível com HPV;

<sup>2</sup>CO Negativo= alterações benignas reativas/inflamação, ASCUS e AGUS;

<sup>3</sup>CO Positivo= ASCUS, AGUS, NIC I e efeito compatível com HPV, NIC II e NIC III;

<sup>3</sup>CO Negativo= alterações benignas reativas/inflamação.

Tabela 04 - Distribuição das mulheres submetidas ao rastreamento do câncer cervical de acordo com os resultados dos exames: TS, e CO associada ao TS em relação ao anátomo-patológico

Testes	Anátomo-patológico		S	E	VPP	VPN	TFN	TFP
	Com LIEAG n	Sem LIEAG n	IC 95%	IC 95%	IC 95%	IC 95%	IC 95%	IC 95%
<b>Teste de Schiller</b>								
Positivo	82	383						
Negativo	12	59	87,2%	13,3%	17,6%	83,1%	12,8%	86,7%
Total	94	442	78,4-92,9	10,4-17,0	14,3-21,5	71,9-90,6	7,1-21,6	83,0-89,6
<b>CO Restrito<sup>1</sup> com Teste de Schiller</b>								
Positivo	84	383						
Negativo	10	59	89,4%	13,3%	18,0%	85,5%	10,6%	86,7%
Total	94	442	80,9-94,5	10,4-17,0	14,7-21,8	74,5-92,5	5,5-19,1	83,0-89,6
<b>CO Amplo<sup>2</sup> com Teste de Schiller</b>								
Positivo	91	406						
Negativo	3	36	96,8	8,1	18,5	92,3	3,2%	91,8%
Total	94	442	90,4-99,2	5,8-11,2	15,2-22,2	78,0-98,0	0,8-9,7	88,8-94,2

<sup>1</sup>CO Positivo= NIC II e NIC III;

<sup>1</sup>CO Negativo= alterações benignas reativas/inflamação, ASCUS, AGUS, NIC I e efeito compatível com HPV;

<sup>2</sup>CO Positivo= ASCUS, AGUS, NIC I e efeito compatível com HPV, NIC II e NIC III;

<sup>2</sup>CO Negativo= alterações benignas reativas/inflamação;

LIEAG (lesão intra-epitelial de alto grau) = NIC II e NIC III.



Tabela 05 - Distribuição das mulheres submetidas ao rastreamento do câncer cervical de acordo com combinação dos resultados dos testes CO (amplo) e TS por grupos, em relação às lesões intra-epiteliais de alto grau

Testes		Resultado do Anátomo-patológico				<i>P</i> ( $X^2$ )
CO Amplo <sup>1</sup> com Teste de Schiller	Total	Com LIEAG n	%	Sem LIEAG n	%	
CO (-) e TS (-)	39	3	7,7	36	92,3	
CO (-) e TS (+)	362	24	6,6	338	93,4	< 0,01
CO (+) e TS (-)	32	9	28,1	23	71,9	
CO (+) e TS (+)	103	58	56,8	45	43,7	
<b>Total</b>	536	94	17,5	442	82,5	

<sup>1</sup>CO Positivo= ASCUS, AGUS, NICI e efeito compatível com HPV, NIC II e NIC III;

<sup>1</sup>CO Negativo= alterações benignas reativas/inflamação;

LIEAG (lesão intra-epitelial de alto grau) = NIC II e NIC III;

*P*( $X^2$ )= valor “*p*” do Teste Qui-quadrado.